

Aus der Abteilung für Nieren- und Hochdruckkrankheiten
des Städtischen Krankenhaus München-Harlaching
Chefarzt Prof. Dr. med. J. E. Scherberich

Freie Immunglobulin-Leichtketten: Quantitative Analysen und neue Bewertungskriterien bei Dialyse- und Nierenpatienten

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Florentine Madlen Hammer
aus Landsberg am Lech
2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. J.E. Scherberich

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Ludger Klein
Priv. Doz. Dr. Bernd Zanker

Dekan: Prof. Dr. med Dr.h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 24.01.2013

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
1. Einleitung	4
2. Aktueller Wissensstand zur Thematik	11
2.1. Freie Leichtketten	11
2.1.1. Produktion	11
2.1.2. Stoffwechsel	13
2.1.3. Klinische Bedeutung	14
2.1.4. Bestimmung	14
2.1.5. Historie	15
2.2. Parameter zur Evaluierung der Nierenfunktion	16
2.2.1. Harnuntersuchungen	16
2.2.2. Harnpflichtige Substanzen	16
2.2.3. Cystatin C	16
2.2.4. Clearance-Bestimmungen	17
2.2.5. Glomeruläre Filtrationsrate	17
2.3. Übersicht über weitere Laborparameter	19
2.4. Dialyse	21
2.4.1. Dialyseindikationen	21
2.4.2. Dialyseverfahren	22
3. Zielsetzung	26
3.1. Nichtdialysepflichtige Patienten	26
3.2. Dialysepatienten	26

INHALTSVERZEICHNIS

4. Patienten	27
4.1. Patientenbeschreibung	27
4.1.1. Nichtdialysepflichtige Patienten mit nephrologischen Diagnosen . .	28
4.1.2. Nichtdialysepflichtige Patienten mit anderen Diagnosen	29
4.1.3. Dialysepatienten	29
4.2. Studienbeschreibung	32
5. Material und Methoden	33
5.1. Geräte und Material	33
5.2. Methode: Bestimmung Freier Leichtketten	35
5.2.1. Entwicklung des Immunoassays	35
5.2.2. Anwendung des Immunoassays	38
5.3. Hard- und Software	38
5.4. Statistik	38
6. Ergebnisse	40
6.1. Nichtdialysepflichtige Patienten mit nephrologischen Diagnosen	40
6.1.1. Korrelationen nach Spearman	41
6.1.2. Einteilung der Patienten nach Nierenfunktion	45
6.1.3. Einteilung der Patienten nach Diagnosen	54
6.2. Patienten mit anderen Diagnosen	59
6.3. Dialysepatienten	61
6.3.1. Korrelationen bei Dialysepatienten	63
6.3.2. Tagdialyse	63
6.3.3. Nachtdialyse	75
6.3.4. Vergleich zwischen Tag- und Nachtdialyse	86
6.3.5. Ausscheider und Nichtausscheider	97
7. Diskussion	110
7.1. Nichtdialysepflichtige Patienten	110
7.1.1. Korrelationen nach Spearman	110
7.1.2. Einteilung in Funktionsgruppen	112
7.1.3. Einteilung in Diagnosegruppen	112
7.2. Patienten mit anderen Diagnosen	114

INHALTSVERZEICHNIS

7.3. Dialysepflichtige Patienten	114
7.3.1. Korrelationen bei Dialysepatienten	116
7.3.2. Tagdialyse	116
7.3.3. Nachtdialyse	116
7.3.4. Vergleich Tag- und Nachtdialyse	117
7.3.5. Ausscheider und Nichtausscheider	118
7.4. Ausblick	120
7.4.1. Nichtdialysepflichtige Patienten	120
7.4.2. Dialysepatienten	121
7.4.3. Weitere Anwendungen der FLK	121
8. Zusammenfassung	123
Tabellenverzeichnis	126
Abbildungsverzeichnis	129
Literaturverzeichnis	132
A. Eigene Publikationen zur Thematik	147
B. Referenzwerttabelle	148
C. Abkürzungsverzeichnis	150
D. Danksagung	152

1. Einleitung

Das Krankheitsbild der chronischen Nierenfunktionsstörung stellt ein globales Gesundheitsproblem mit steigender Prävalenz und Inzidenz sowie schlechter Prognose und hohen Kosten dar [76]. Eine Nierenfunktionseinschränkung mit Folge eines chronischen Nierenversagens kann durch verschiedene Erkrankungen hervorgerufen werden. Weltweit stehen dabei Entzündungen und Infektionen der Nieren, Verengung der ableitenden Harnwege und angeborene Nierenerkrankungen an erster Stelle. In den Industrieländern dagegen, und hier Deutschland als Beispiel, sind die häufigsten Ursachen für eine chronische Niereninsuffizienz Bluthochdruck und Diabetes mellitus Typ 2. Daneben sind noch weitere Krankheiten in absteigender Gewichtung erwähnenswert: Glomerulonephritis, interstitielle Nephritis, Zystennieren, Systemerkrankungen (Lupusnephritis, Goodpasture-Syndrom, Monoklonale Gammopathien, Amyloidose, Vaskulitiden u.a.), Diabetes mellitus Typ 1 und angeborene Nierenerkrankungen [35]. Risikofaktoren für Entstehung von Niereninsuffizienz sind neben Diabetes und der arteriellen Hypertonie vor allem Autoimmunerkrankungen (z.B. Systemischer Lupus erythematodes), Alter über 60 Jahre, akutes Nierenversagen, positive Familienanamnese für Nierenerkrankungen und nephrotoxische Medikamente (z.B. NSAR) [39, 76]. Veränderungen der Niere im Alter führen zu einer Abnahme der renalen Reserven, die zwar zunächst stabil sind, jedoch bei akuten Krankheitszuständen, sowie durch meist vorliegende Komorbidität im Alter, oft mit Hypertonie und Herzerkrankungen zu einer Dekompensation führen [31].

An folgenden Vorgängen im Körper sind die Nieren beteiligt: Regulation des Säure-Basen- und Flüssigkeitshaushaltes, Steuerung des Elektrolythaushaltes, Ausscheidung von Abfallstoffen aus dem Eiweißstoffwechsel sowie von Medikamenten und Toxinen. Neben der Steuerung des Elektrolythaushaltes sind sie auch für die Bildung von Hormonen zuständig, die neben dem Blutdruck (Renin), die Bildung der roten Blutkörperchen (Erythropoetin) und den Knochenstoffwechsel (Vitamin D3) regulieren [111].

1. Einleitung

Nun kann es bei einer Störung des Gleichgewichts zum Auftreten verschiedener Symptome und Krankheitsbilder kommen, welche bei Voranschreiten langfristig über eine chronische zur terminalen Niereninsuffizienz führen können, die eine Nierenersatztherapie notwendig macht. Dazu gehören [111]:

- Bluthochdruck (sowohl als Ursache als auch Ergebnis einer Nierenfunktionsstörung) mit erheblicher Erhöhung des Herz-Kreislauf-Risikos,
- Störungen im Knochenstoffwechsel mit Entwicklung einer sekundären Osteoporose,
- Störung der Blutbildung mit renaler Anämie durch verminderte Produktion des Hormons Erythropoetin,
- Störung im Elektrolythaushalt mit Erhöhung des Kaliumspiegels und Gefahr der Entstehung von Herzrhythmusstörungen,
- Störung im Säure-Basen-Haushalt mit Azidose und resultierendem Knochensubstanzverlust sowie
- Überwässerung (Bein-und Lungenödeme) durch verminderte Ausscheidung von Wasser.

Derzeit sind deutschlandweit ca. 66 500 Patienten auf die Nierenersatzbehandlung angewiesen, ca. 25 200 Patienten befinden sich in der Nachsorge nach Nierentransplantation. Bei den Dialyseverfahren überwiegt die Hämodialyse mit ca. 63 300 Patienten, Peritonealdialyse führen ca. 3 200 Patienten (4,8%) durch. Ein durchschnittlicher Anstieg der Prävalenz um 4,4% und der Inzidenz um 5,1% der chronischen Nierenersatztherapie ist von ca. 1997 bis 2006 zu verzeichnen. Zudem ist der Altersmedian zu Beginn einer Dialysetherapie von 63 Jahre im Jahr 1996 auf 70 Jahre gestiegen [35].

Besonders relevant und vor allem therapeutisch bedeutsam ist die Vergesellschaftung der Niereninsuffizienz mit dem erhöhten Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen [29, 38, 77, 99, 103, 118, 124]. Dies wiederum führt zu einem Teufelskreis: chronische Niereninsuffizienz fördert Hypertonie und Dyslipidämie, welche wiederum progredient zum Nierenversagen führen. Die diabetische Nephropathie als Hauptursache von Niereninsuffizienz in industrialisierten Staaten führt mit Hypertonie und Dyslipidämie zu einer endothelialen Dysfunktion und wiederum zu fortschreitender Arteriosklerose [99]. Folglich sind Patienten mit chronischer Nierenerkrankung einer steigenden Morbidität und Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse ausgesetzt. Daher hat die Diagnostik zur Beurteilung der Nie-

1. Einleitung

renfunktion oberste Priorität.

Dazu stehen Harn- und Blutuntersuchungen zur Verfügung. Im klinischen Alltag kommen vor allem das Serumkreatinin und der Serumharnstoff, auch als harnpflichtige Substanzen oder Retentionsparameter bezeichnet, zum Einsatz. Jedoch wird das Serumkreatinin schon seit längerem nicht mehr als idealer Marker angesehen [23, 43, 45, 77, 90, 97]. Folgende Eigenschaften reduzieren zunehmend seine Vormachtstellung: Abhängigkeit von Muskelmasse und Alter sowie eine Erhöhung im Blut erst ab einer eingeschränkten Nierenfunktion von ca. 50 %, dem so genannten „kreatinin-blinden“ Bereich [46, 111]. Kreatinin scheint daher kein geeigneter Parameter zu sein, eine leichte Nierenfunktionstörung aufzuzeigen [23, 43, 45, 53, 90, 93, 106]. Die Nierenleistung wird durch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) festgelegt. Die GFR gibt das Gesamtvolumen des Primärharns an, welches von den Glomeruli beider Nieren in einem festgelegten Zeitraum gefiltert wird. Bei Menschen mit normalen Blutdruckwerten sind das ca. 120ml/min pro Minute bzw. ca. 170 Liter am Tag. Die GFR sinkt physiologisch mit zunehmendem Alter oder pathologisch bei Nierenerkrankungen verschiedenster Art [46]. Die klinische Routinemethode zur Bestimmung der GFR war lange Zeit die endogene Kreatinin-Clearance. Die Clearance gibt an, wie schnell die Niere einen Stoff, in diesem Fall das körpereigene Kreatinin, aus dem Blut filtern kann. Bei der Kreatinin-Clearance wird über 24 Stunden der Urin gesammelt, die Serum- und Urinkonzentration des Kreatinins bestimmt und anhand einer Formel die Clearance in ml/min berechnet. 17). Diese Prozedur ist jedoch umständlich und aufwändig. Um eine Annäherung an die Clearance zu bekommen, die auch als GFR Aufschluss über das filtrierte Blutvolumen der Nieren geben soll, wurden über die Jahre Formeln erarbeitet, die eine Annäherung an den realen Wert darstellen. Die erste von ihnen von Cockcroft und Gault 1976 [24], weitere Verbesserungen folgten mit der MDRD-Formel von Levey 1994 gemäß der Studie Modification of Diet Renal Disease [75]. Beide stützen sich hauptsächlich auf das Serumkreatinin, weitere Parameter wie z.B. Gewicht, Geschlecht, Alter und Rassenzugehörigkeit werden je nach Gleichung zusätzlich benötigt.

Die GFR dient weiterhin als wichtiges Instrument zur Einteilung der Nierenfunktion in 5 Stadien je nach Grad der Niereninsuffizienz [71].

Neue Parameter zur exakteren Beschreibung der Nierenfunktion werden seit Jahren vehement erforscht. Zahlreiche neue Parameter stehen zur Diskussion und werden durch Studien evaluiert. Dazu zählen zum Beispiel neben Cystatin C auch die freien Leichtketten κ und λ .

1. Einleitung

Als möglicher neuer Laborwert zur Beurteilung eingeschränkter Nierenfunktion ist Cystatin C viel diskutiert [92, 116, 132], während weiterhin nach einem neuen Marker mit Prognosefähigkeit gesucht wird [6]. Im Gegensatz zum Kreatinin ist die Konzentration von Cystatin C im Blut unabhängig von Alter, Geschlecht und ethnischer Herkunft. Es gehört zur Gruppe der niedermolekularen Proteine, wird von allen Zellen gebildet, frei im Glomerulum filtriert, komplett reabsorbiert und im proximalen Tubulus katabolisiert [85]. Einschränkungen sollen sowohl bei Inflammation und Interaktion durch immunsuppressive Therapie [95] als auch bei Anwendung von Steroiden und verändertem Schilddrüsenstatus [125] bestehen. Es gilt als wesentlich sensibler bei der Detektion leicht eingeschränkter Nierenfunktion, welche durch Kreatinin nicht ausreichend berücksichtigt wird [23, 43, 45, 53, 90, 93, 106, 130]. Dies gilt vor allem bei Erwachsenen [93] und älteren Patienten [32, 50] und ist aufgrund der alternden Bevölkerung sehr wohl klinisch relevant. Viele Studien konnten die Überlegenheit vor allem bei errechneter GFR bestätigen [28, 51, 90, 100, 113], die auch bei akutem Nierenversagen nach Uninephrektomie bei Organ Spendern getestet wurde [44]. Auch zur Ermittlung der GFR bei Kindern scheinen Cystatin C-basierte Formeln der Cockcroft-Gault-Formel überlegen [34, 43]. Eine GFR-Formel basierend nur auf Cystatin C wurde 2004 von Larsson entwickelt [72], welche die Ermittlung der Werte vereinfacht und deren Nutzen für die klinische Diagnostik von mehreren Studien bestätigt wurde [23, 33, 74, 79]. Wie bereits angesprochen stehen Nierenfunktions Einschränkungen in Zusammenhang mit kardiovaskulären Krankheitsbildern [65]. In vielen Studien konnte ein Abfall der GFR mit erhöhtem kardiovaskulärem Erkrankungs- und Sterberisiko [29, 38, 73, 77, 101, 103, 104, 115, 124] bestätigt werden. Cystatin C ist als deutlich besserer Prädiktor als das Kreatinin zu bewerten [103] und seine daraus entwickelte Formel zur Berechnung der GFR scheint daher der richtige Kontrollparameter zu sein [23, 49, 129]. In Studien über koronare Herzerkrankung wurde Cystatin C als prognostischem Faktor hoher Stellenwert beigemessen [58]. Cystatin C gilt als Risikofaktor zur besseren Abschätzung von Herzinsuffizienz und -versagen bei älteren Menschen [97] und ist bei älteren Männern mit erhöhter Mortalität assoziiert [73]. Des Weiteren eignet sich Cystatin C ebenso wie die darauf basierenden Formeln auch zur Einschätzung der Nierenfunktion bei nierentransplantierten Patienten [60, 81, 85, 86, 127] und sogar bei Lebertransplantierten, da diese mit einem erhöhten Risiko von chronischem Nierenversagen und terminaler Niereninsuffizienz rechnen müssen [43]. Auch in Bezug auf Hämodialyse hat das Cystatin C als Indikator zur Beurteilung der Elimination von niedermolekularen Substanzen durch High-Flux-Dialysatoren Nutzen [113]. Es gilt weiterhin als Marker der

1. Einleitung

Prognose für kardiovaskuläre und nephrologische Folgeerkrankungen bei älteren Patienten sowohl mit als auch ohne chronische Nierenerkrankung [50]. Der präklinische Status einer Nierendysfunktion wird früher detektiert als durch Serumkreatinin [104]. Zur Beurteilung der Nierenfunktion mit zentraler Rolle zur Diagnostik, Evaluierung und Optimierung der Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz scheint Cystatin C als Parameter hervorragend geeignet zu sein.

Auch hier bestimmte Serumparameter und niedermolekulare Proteine, die aufgrund ihrer Molekülgröße auch als Mittelmoleküle bezeichnet werden, wie α_1 -Mikroglobulin, β_2 -Mikroglobulin und Retinol-bindendes Protein (RBP) standen bereits im Fokus zur Beurteilung der Nierenfunktion. Im Vergleich mit Cystatin C schnitten nach Hotta [53] α_1 -Mikroglobulin und β_2 -Mikroglobulin deutlich schlechter ab, wohingegen bei Donadio [30] Cystatin C und β_2 -Mikroglobulin vergleichbar zum Serumkreatinin waren, RBP sowie α_1 -Mikroglobulin [106] waren vernachlässigbar. Des Weiteren tauchen sie als Urämietoxine im Zusammenhang mit terminaler Niereninsuffizienz und Dialysepatienten auf. Die Retention von Stoffen, die normalerweise von der Niere in den Urin ausgeschieden werden, resultiert im urämischen Syndrom [52, 121] und letztendlich im progressivem Multiorganversagen [118]. Das Urämische Syndrom ist eine Anhäufung klinischer Symptome, welche durch ein multiples Organversagen entstehen, wenn Niereninsuffizienz fortschreitet und sich dadurch Stoffe im Körper akkumulieren, die sonst durch gesunde Nieren in den Urin ausgeschieden werden [7]. Die dazu führenden Moleküle, ca. 100 sind beschrieben [96], werden, wenn sie ihre Referenzbereiche übersteigen, als Urämietoxine bezeichnet und je nach Molekulargewicht und Proteinbindung in drei verschiedene Gruppen unterteilt [119, 121]:

- kleine wasserlösliche Moleküle unter 500 Dalton (z.B. Kreatinin, Harnstoff)
- Protein-gebundene Moleküle (z.B. Homocystein, Phenol)
- Mittelmoleküle 500 bis 60000 Dalton (Cystatin C, β_2 -Mikroglobulin, Retinol-bindendes Protein)

Zielgruppe der vorliegenden Studie sind die Mittelmoleküle mit den Vertretern Cystatin C, β_2 -Mikroglobulin, Retinol-bindendes Protein und den freien Leichtketten κ und λ , die auch, in zu hoher Konzentration als Urämietoxine bezeichnet, verschiedene Symptome herbeiführen und folgende diverse Krankheitsbilder begünstigen: Anämie, Arteriosklerose, chronische Inflammation durch Hemmung der unspezifischen Immunabwehr [25]. Sie tragen relevant zur Pathogenese der inflammatorischen und kardiovaskulären Komorbidität

1. Einleitung

bei Dialysepatienten [36] und somit auch zu einer erhöhten Mortalität dieser Patientengruppe bei [36, 96, 120]. Faktoren, die zu einer 10- bis 20-fach erhöhten Sterberate beitragen, sind Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie, Kalkablagerungen, Entzündungen, Mangelernährung, Störungen des Wasser- und Natrium-Haushaltes, Gewichtszunahme zwischen Dialysebehandlungen, Entfernung mittelmolekularer Urämietoxine und die bestehende Restfunktion der Niere [123]. Die größtmögliche Elimination bei der Hämodialyse [7] z.B. anhand von High-Flux-Dialysatoren scheint die Zielgabe, da sich die Entfernung durch Low-Flux-Dialysatoren nicht als effektiv genug erwiesen hat [20, 80, 108, 126, 131]. High-Flux-Dialysatoren sorgen für eine bessere Überlebensrate bei Langzeitdialysepatienten [19, 128]. Diese These wird in aktueller Studie von Locatelli [78] für Patienten mit Serumalbumin über 5 g/dl unterstützt. Somit ist eine Verbesserung der Lebensqualität und vor allem eine Reduktion der Morbidität und Mortalität erreichbar [7]. In diesem Zusammenhang hat das β_2 -Mikroglobulin als Standardvertreter [126] der Mittelmoleküle der Urämietoxine folgende Bedeutung: seine Elimination durch die Dialyse wird oft als Referenz herangezogen, außerdem wird es als Prädiktor für Mortalität bei Dialysepatienten verwendet und dient diesen als Verlaufsparemeter [20, 21].

Seit einigen Jahren besteht die Möglichkeit, die freien Leichtketten (FLK) κ und λ im Serum nachzuweisen. Sie treten in steigenden Konzentrationen bei Patienten mit Niereninsuffizienz auf und stören gemäß Cohen [27] essentielle Funktionen neutrophiler Granulozyten und tragen daher zu einer erhöhten Empfindlichkeit für bakterielle Infektionen bei urämischen Patienten bei. Auch in diesem Zusammenhang sollen sie hier als neue Parameter untersucht und ihre Einsetzbarkeit diskutiert werden. Konventionelle Methoden wie die Serumeiweißelektrophorese und die Immundefixation zeigten sich nicht sensitiv genug, auch geringe Mengen an FLK zu detektieren [9, 66]. Die Serumkonzentration der FLK ist abhängig von der Balance zwischen der Produktion und der renalen Ausscheidung. Erst wenn vermehrt FLK produziert und/oder die Nieren sie aufgrund einer Funktionsstörung nicht resorbieren können, steigen die Konzentrationen um ein Vielfaches an [13]. Die Entwicklung eines Serum-Assays durch AR Bradwell 2001 [8] brachte eine entscheidende Wendung in der Diagnostik, Therapie- und Verlaufskontrolle der monoklonalen Gammopathien und könnte die herkömmlichen Methoden ersetzen [10]. Bis dato finden die FLK hauptsächlich Einsatz bei der Detektion von monoklonalen Gammopathien, malignen Erkrankungen, bei denen eine Zellreihe im Überschuss produziert wird. Dazu gehören das multiple Myelom (Plasmozytom), das Leichtketten-Myelom, Morbus Waldenström, Nicht-sekretorisches Myelom, monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), primär

1. Einleitung

systemische Amyloidose und die Light Chain Deposition Disease (LCDD) [62]. Vor allem Patienten, bei denen bis dato kein Nachweis von FLK in Urin und Serum möglich war, jedoch klinischer Verdacht bestand, profitieren von dieser diagnostischen Neuerung [1, 48, 63]. In aktuellen hämatologischen Studien gelten die FLK als optimale Verlaufsparemeter zur Therapiekontrolle dieser Erkrankungen, da sie nur eine kurze Halbwertszeit besitzen und eignen sich daher als Prognosefaktoren der Gammopathien [88] und sollen der Liste der bereits allgemein anerkannten Parameter hinzugefügt werden [69]. Eine weitere Einsatzmöglichkeit der FLK und vor allem des neuen Assays wird schon länger in der Neurologie geprüft: Patienten mit Multipler Sklerose (MS) weisen im Liquor erhöhte κ FLK auf [3]. Der Nachweis eines erhöhten FLK-Indices zeigte sich im Vergleich zur Bestimmung oligoklonaler Banden und des IgG Index als besonders sensitiv [89]. Auch bei der Diagnostik der lymphomatösen Meningitis als schwere Komplikation von malignen Lymphomen [47] hat sich der Nachweis eines auffälligen κ/λ -Quotienten in Serum und Liquor mit dem neuen Assay als hilfreich erwiesen.

Die FLK wurden bis auf die oben genannten Anwendungen nur wenig abseits der monoklonalen Gammopathien studiert. Ziel dieser Studie ist es, weitere bisher weniger erforschte Anwendungsmöglichkeiten vorzustellen. Geprüft werden soll das Verhalten der freien Leichtketten bei gesunden und nierenfunktionseingeschränkten Personen in einem neuen spezifischen Analyseverfahren sowie die Beziehung der FLK zum funktionellen Serumparameter Cystatin C. Des Weiteren werden Patienten mit Einzelniere und Diabetes genauer hinsichtlich ihrer Leichtkettenwerte geprüft. Ferner werden Dialysepatienten untersucht, die ein eigenes Kollektiv darstellen. Das Verhalten der FLK und weiterer Mittelmoleküle im Dialyseverfahren sowie deren Beziehung zu Cystatin C stehen dabei im Fokus des Interesses dieser Studie. Des Weiteren werden Patienten der Tagdialyse mit den Nachtdialysepatienten hinsichtlich ihrer Leichtkettenkonzentrationen auf Unterschiede bezüglich der Dialysedauer verglichen. Besonderes Augenmerk wird dabei auf die Unterscheidung zwischen Patienten mit Restausscheidung gelegt. Hierzu werden die Mittelmoleküle in den jeweiligen Gruppen verglichen sowie der Zusammenhang der vorhandenen Restausscheidung mit Komplikationen im Verlauf der Dialysebehandlung untersucht.

2. Aktueller Wissensstand zur Thematik

2.1. Freie Leichtketten

In diesem Abschnitt erfolgt eine genaue Beschreibung der Freien Leichtketten: Produktion, Stoffwechsel, momentane klinische Bedeutung. Zudem wird ein kurzer Überblick über die geschichtliche Entwicklung ihrer Entdeckung und ihres laborchemischen Nachweises gegeben [11].

2.1.1. Produktion

Die Produktion von Leichtketten findet in Plasmazellen statt, die aus Stammzellen des Knochenmarks hervorgehen. In erster Linie werden von ihnen Antikörper, auch als Immunglobuline bezeichnet, die der Immunabwehr dienen, hergestellt. Diese bestehen aus jeweils zwei identisch schweren und zwei identisch leichten Ketten. Bei den schweren Ketten gibt es fünf Isotypen (Klassen), nämlich A, D, E, G und M. Bei den leichten Ketten sind es mit κ und λ nur zwei.

Neben den sonst gebundenen leichten Ketten liegen auch geringe Mengen von freien Leichtketten im Blut vor. Diese überzählig produzierten leichten Ketten werden als Freie Leichtketten (FLK) κ und λ bezeichnet (Normalwerte κ 3,3-19,4 mg/l, λ 5,7-26,3 mg/l). Die κ FLK besteht aus nur einem Molekül (Monomer, Gewicht 25000 Dalton), wohingegen die λ FLK von zwei Molekülen (Dimer, Gewicht 50000 Dalton) gebildet wird. Normalerweise werden doppelt so viele κ FLK wie λ FLK hergestellt, das Produktionsverhältnis (Quotient κ/λ) liegt also bei 2:1.

2. Aktueller Wissensstand zur Thematik

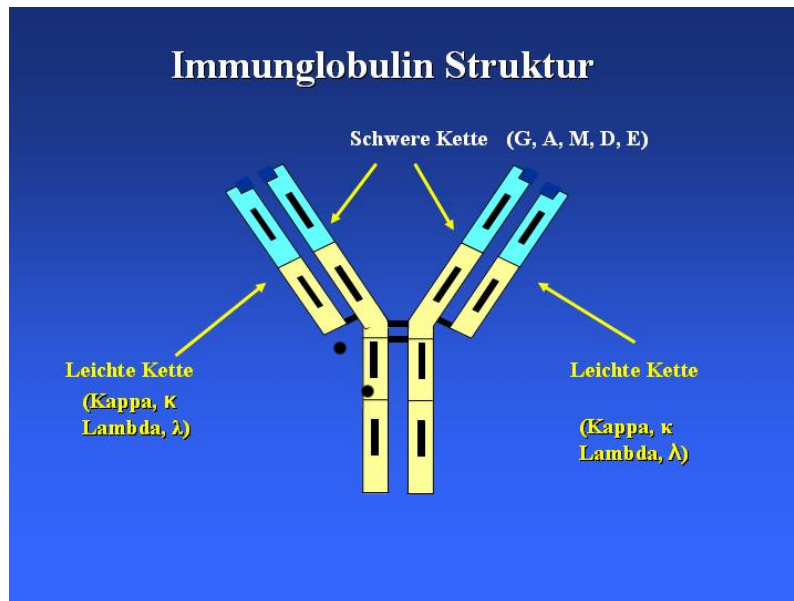


Abbildung 2.1.: Struktur der Immunglobuline¹

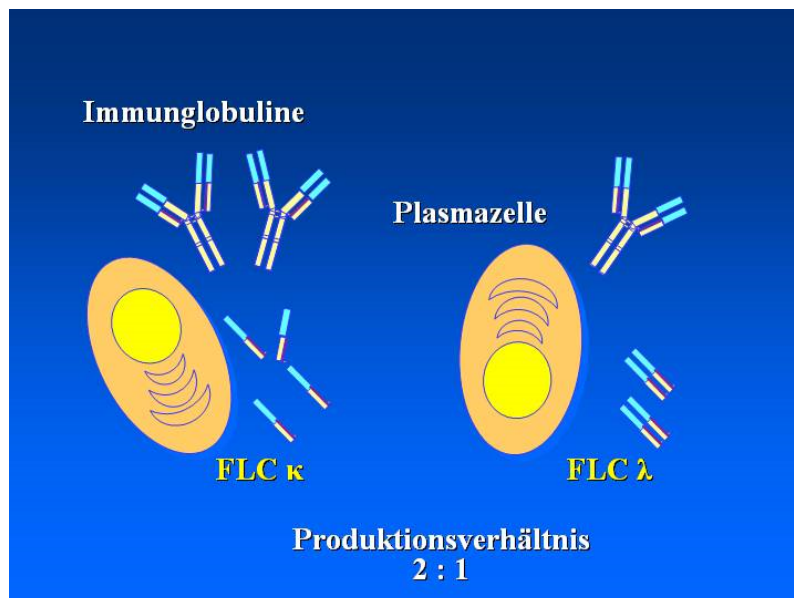


Abbildung 2.2.: Produktion der Freien Leichtketten²

¹Quelle: Wikipedia, Stichwort „Freie Leichtketten“ Version 1.November 2009, abrufbar unter http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Freie_Leichtketten&oldid=56176884

²Quelle: Wikipedia, Stichwort „Freie Leichtketten“ Version 1.November 2009, abrufbar unter http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Freie_Leichtketten&oldid=56176884

2.1.2. Stoffwechsel

Da die FLK ein niedriges Molekulargewicht aufweisen, werden sie von der Niere gefiltert. Die κ FLK werden schneller aus dem Blut filtriert, da sie kleiner als die λ FLK sind. Im Blut ist daher die Konzentration an λ FLK größer, das Verhältnis κ/λ entspricht somit nicht dem Produktionsverhältnis 2:1, sondern liegt eher bei 1:2 (Normalwerte 0,26-1,65). Die Verweildauer der FLK im Blut ist recht kurz, die Halbwertszeit der κ FLK beträgt 2 bis 3 Stunden, die der λ FLK 4 bis 6 Stunden. Nach der Filtration durch die Filtereinheit der Nieren, den Glomeruli, werden die FLK im proximalen Tubulus rückresorbiert und anschließend metabolisiert. Die Produktion beim Gesunden liegt bei ca. 500 mg FLK pro Tag, die restlos filtriert und rückresorbiert werden. Die Konzentration im Urin steigt demzufolge erst dann an, wenn die Resorptionskapazitätsleistung beider Nieren überschritten ist, was bei übermäßiger Produktion durch Plasmazellen z.B. beim Plasmozytom der Fall ist.

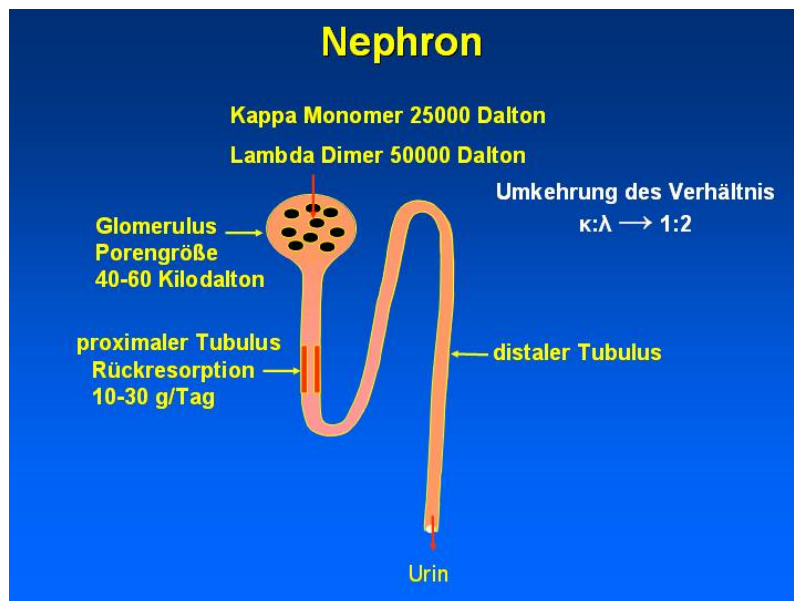


Abbildung 2.3.: Stoffwechsel der Freien Leichtketten³

³Quelle: Wikipedia, Stichwort „Freie Leichtketten“ Version 1.November 2009, abrufbar unter http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Freie_Leichtketten&oldid=56176884

2.1.3. Klinische Bedeutung

Bei dem Krankheitsbild der Monoklonalen Gammopathien kommt es zur überschießenden Bildung von pathologisch veränderten Plasmazellen, die alle identisch, also monoklonal sind. Dazu gehören das Multiple Myelom, Morbus Waldenström, die AL-Amyloidose, die Light-Chain Deposition Disease (LCCD) und die Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS). Eine große Anzahl von monoklonalen Proteinen, z.B. Immunglobuline und/oder FLK werden produziert und in das Blut freigesetzt.

FLK dienen als Tumormarker und Verlaufsparemeter bei oben genannten Erkrankungen. Die Bestimmung im Serum ist sinnvoll bei der Diagnostik des Leichtketten-Myeloms (Bence-Jones Myelom), des Nonsekretorischen Myeloms, der AL-Amyloidose und der Light Chain Deposition Disease. Vor allem das Verhältnis der FLK zueinander (der Quotient κ/λ) gibt Aufschluss über die vorherrschende FLK.

Die FLK sind wegen ihrer relativ kurzen Halbwertszeit von einigen Stunden gute Verlaufsparemeter und daher auch geeignet für eine zeitnahe Beurteilung. Immunglobuline dagegen haben eine Halbwertszeit von einigen Tagen und zeigen Änderungen der Tumormasse und -aktivität nicht so schnell an. Zudem haben die FLK auch eine prognostische Funktion hinsichtlich des Krankheitsverlaufs beim Multiplen Myelom und der AL-Amyloidose.

2.1.4. Bestimmung

Über 150 Jahre konnten die FLK nur im Urin (Bence-Jones-Proteinurie) nachgewiesen werden. Der Nachweis war wichtig zur Diagnostik, Stadieneinteilung und Verlaufskontrolle des Multiplen Myeloms. Jedoch treten die FLK, wie oben beschrieben, erst dann im Urin auf, wenn die Resorptionskapazität der Niere für Proteine überschritten ist und müssen daher schon in sehr hohen Konzentrationen im Blut vorliegen. Eine Serumbestimmung erscheint daher sinnvoll.

Erst seit 2001 ist die quantitative Bestimmung der FLK im Serum durch einen Immunoassay möglich. Die Entwicklung dieses Assays wird in Kapitel 5.2 auf Seite 35 genauer beschrieben. Die Sensitivität und Spezifität ist höher als bei konventionellen Methoden wie der Serumeiweißelektrophorese, der Immunfixation und der Bestimmung der Gesamt-Leichtketten. Daraus resultiert eine Verbesserung der Diagnostik, Therapie- und Verlaufskontrolle. Inzwischen hat die FLK-Bestimmung im Serum Einzug in die internationalen

2. Aktueller Wissensstand zur Thematik

Richtlinien zur Diagnostik und Therapie von Monoklonalen Gammopathien gefunden. Weitere diagnostische Möglichkeiten werden derzeit erforscht.

2.1.5. Historie

Der ursprüngliche Test wurde erstmals 1847 von Henry Bence Jones in *The Lancet* beschrieben und bestand in der Erhitzung des Urins der betroffenen Person. Beim Erhitzen auf 50°C fallen die FLK (Bence-Jones-Proteine) aus und gehen bei höheren Temperaturen erneut in Lösung. Mit Hilfe dieser Prozedur kann man Plasmozytome, die FLK produzieren, diagnostizieren, sobald diese Paraproteine im Urin auftauchen. Jedoch treten nur in 15 - 20% der Plasmozytomfälle FLK auf. Deshalb wurde dieses Verfahren durch elektrophoretische Analysen des Urins ersetzt, bei denen der Urin eine Serumproteinelektrophorese (SPE) und anschließend eine Immunofixationselektrophorese (IFE) zur Bestätigung des Vorhandenseins von M-Proteinen (Plasmozytom- bzw. Myleomproteine) und deren Monoklonalität durchläuft. Allerdings ist Urin kein ideales Untersuchungsmaterial. Die FLK gelangen erst in den Urin, wenn die Niere ihre Resorptionskapazität überschritten hat. Es müssen im Blut schon sehr hohe Konzentrationen vorliegen, bevor diese im Urin nachweisbar sind und im Frühstadium dieser Erkrankungen trifft das noch nicht zu. Serumanalysen scheinen daher die geeignete Testsubstanz darzustellen. Anscheinend lag die Schwierigkeit in der Entwicklung passender Antikörper, die neben einer hohen Affinität aufgrund der niedrigen Serumkonzentration Freier Leichtketten auch sehr spezifisch sein mussten. Außerdem sollten sie nur von FLK gebunden werden und nicht von Leichtketten, die Teil der Immunglobuline waren. Freie Leichtketten sind um einige Größenordnungen niedriger in ihrer Konzentration als es auf gebundene Leichtketten an Immunglobulinen zutrifft. Deshalb würde auch nur eine geringfügige Antikörperkreuzreaktion zu falschen Ergebnissen führen.

2.2. Parameter zur Evaluierung der Nierenfunktion

In diesem Kapitel werden vielfältige Möglichkeiten mit unterschiedlicher Gewichtung aufgezeigt, um die Nierenfunktion zu beurteilen. Für den klinischen Gebrauch stehen verschiedene Tests für Serum- und Urinproben zur Verfügung [46, 110, 111].

2.2.1. Harnuntersuchungen

Zum Screening auf Glucosurie, Hämaturie und Proteinurie werden Teststreifenuntersuchungen und Urinmikroskopie durchgeführt. Die Urineiweißdifferenzierung erfolgt nach positivem Teststreifen bei Proteinurie zur Einordnung des Schadens auf glomerulärer oder tubulärer Ebene und zur Erfassung des Ausmaßes, während die Zuordnung der Proteinurie durch Messung verschiedener Parameter wie Kreatinin, Gesamteiweiß, Albumin, IgG, α_1 -Mikroglobulin und α_2 -Makroglobulin geschieht. Mit Hilfe eines Auswertungsprogramms wird die Befundkonstellation analysiert und zugeordnet.

2.2.2. Harnpflichtige Substanzen

Zu den harnpflichtigen Substanzen gehören Kreatinin (113 D), Harnstoff (60 D) und Harnsäure (168 D), die im Rahmen von Eliminierungs- und Abbauprozessen anfallen und ausgeschieden werden müssen. Im klinischen Alltag steht die Bestimmung von Kreatinin und Harnstoff zur Einschätzung der Nierenfunktion und zur Verlaufskontrolle im Vordergrund, da sie schnell und kostengünstig durchführbar ist. Die Nachteile der Kreatininbestimmung liegen auf der Hand: Abhängigkeit von Muskelmasse und Alter sowie eine Erhöhung dieses Wertes erst ab einer eingeschränkten Nierenfunktion von ca. 50 %, dem so genannten „kreatinin-blinden“ Bereich.

2.2.3. Cystatin C

Da Kreatinin gewisse Schwachpunkte aufweist, wird nach einem besser geeigneten Laborparameter zur Einschätzung der Nierenfunktion Ausschau gehalten. Cystatin C (13,3 kD) wird seit einiger Zeit als neuer Screeningparameter diskutiert und seine Vorteile konnten durch zahlreiche Studien bestätigt werden. Das hat unter anderem dazu geführt, dass in

2. Aktueller Wissensstand zur Thematik

der vorliegenden Studie nicht nur Kreatinin und Harnstoff bei den Patienten gemessen wurde, sondern auch Cystatin C. Da Cystatin C nicht zu den routinemäßig untersuchten Laborparametern gehört, wird es erst in Kapitel Kapitel 2.3 genau beschrieben. Im Ergebnis- und Diskussionsteil wird auf Cystatin C und Werte, die sich daraus berechnen lassen, näher eingegangen.

2.2.4. Clearance-Bestimmungen

Um die GFR annäherungsweise zu ermitteln kommt die Bestimmung der Kreatininclearance in Frage, die die Filtrationsleistung in ml/min beziffert. Die Clearance ist ein Maß dafür, wie schnell die Niere bestimmte, zum Teil harnpflichtige Substanzen aus dem Blut entfernen kann. Durch Sammeln des 24-Stunden-Urins des Patienten sowie einer zusätzlichen Blutabnahme zur Ermittlung des Serumkreatinins, gestaltet sich diese jedoch eher umständlich und wird außerdem aufgrund der zusätzlichen Belastung des Pflegepersonals und fehlender Compliance der Patienten häufig nicht zuverlässig oder nur mangelhaft durchgeführt.

$$\text{Kreatininclearance [ml/min]} = \frac{\text{Kreatinin im Urin (mg/dl)} * \text{Urinvolumen (ml)}}{\text{Kreatinin im Serum (mg/dl)} * \text{Sammelzeit (min)}}$$

2.2.5. Glomeruläre Filtrationsrate

Die GFR ist für die Abschätzung der Nierenfunktion die wichtigste Größe. Sie wird im klinischen Alltag durch die Ermittlung der Kreatininclearance näherungsweise ermittelt. Aufgrund der schwierigen und umständlichen Messungen der Clearance ging man dazu über, Formeln zu entwickeln, um eine möglichst gute Annäherung an den tatsächlichen Wert zu erhalten. Es gibt mehrere Formeln, die Verwendung finden und denen unterschiedliche Stellenwerte eingeräumt werden.

- **GFR nach der Cockcroft-Gault-Formel (1976):**

Die Formel nach Cockcroft und Gault [24] ist die erste Formel, die zur Berechnung der GFR entwickelt wurde. Da das Körpergewicht nicht bei allen hier untersuchten Patienten bekannt war und diese Formel die GFR aufgrund der Vernachlässigung der tubulären Sekretion eher überschätzt, ist sie nur der Vollständigkeit halber aufgeführt. Die Auswertung beschränkt sich auf die anderen beiden Formeln, die im

2. Aktueller Wissensstand zur Thematik

Ergebnisteil zur Anwendung kommen.

$$GFR [ml/min/1,73m^2] = \frac{(140 - \text{Alter}) * \text{Gewicht}}{72 * \text{Serumkreatinin}} * (0,85 \text{ bei Frauen})$$

- **GFR nach der MDRD-Formel (1999):**

Für die GFR nach der MDRD-Formel (Studie Modification of Diet Renal Disease, 1994) [75] benötigt man neben dem Serumkreatininwert des Patienten auch dessen Alter, Geschlecht und Rassenzugehörigkeit. Im weiteren Verlauf wird diese Formel mit GFR1 abgekürzt.

$$GFR1 [ml/min/1,73m^2] = 186 * (Kreatinin \text{ i.S./} 0,95)^{-1,154} * (Alter)^{-0,203} * (0,742 \text{ bei Frauen}) * (1,21 \text{ bei Pat. mit schwarzer Hautfarbe})$$

- **GFR durch Cystatin C (2004):**

Für diese Formel wird lediglich das Cystatin C [72] benötigt. Man profitiert von dieser Vereinfachung, da das Inerfahrungbringen von Alter, Geschlecht und Rassenzugehörigkeit entfällt und dennoch ein zuverlässiger Wert zur Einschätzung der Nierenfunktion resultiert. Die Abkürzung dieser Formel lautet GFR2.

$$GFR2 [ml/min/1,73m^2] = 77,24 * (Cystatin \text{ C in mg/l})^{-1,2623}$$

2.3. Übersicht über weitere Laborparameter

Hier werden einige Parameter, die im klinischen Alltag keine Routinewerte sind, jedoch einen wichtigen Bestandteil der Auswertung und Analyse darstellen, präsentiert. Die aufgeführten Kenngrößen zählen neben den FLK unter anderem zu den viel diskutierten Urämietoxinen, die momentan noch ausführlich untersucht werden [118–121]. Aufgrund der potentiellen Verschlechterung einer Urämie bei zu hohen Serumkonzentrationen sind es diese Mittelmoleküle jedoch wert, sie einer näheren Betrachtung und Evaluation zu unterziehen.

1. Cystatin C:

Wie auch die unten aufgeführten Proteine ist Cystatin C ein niedermolekulares Protein, das „endogen in konstanter Rate gebildet, glomerulär frei filtriert, im Tubulus weder reabsorbiert noch sezerniert und auch nicht extrarenal eliminiert“ [110] wird. Die Hauptindikation zur Bestimmung von Cystatin C besteht momentan in der Bewertung einer erniedrigten GFR. In der Gegenüberstellung zum Serumkreatinin ist es die GFR betreffend spezifischer und sensitiver. Bei folgenden Krankheitskonstellationen, die mit einer eingeschränkten Nierenfunktion einher gehen können, ist eine Messung von Cystatin C, um daraus die GFR zu ermitteln, sinnvoll: Diabetes mellitus, Hypertonie, chronische Lebererkrankung und obstruktive Uropathie, außerdem zur Beurteilung der Nierenfunktion nach Nierentransplantation und letztere unter Cytostatika-Therapie. Die Serumkonzentration des Cystatin C ist nicht wie das Serumkreatinin von Alter, Geschlecht und Muskelmasse abhängig, sondern nur von der GFR. Cystatin C erscheint als ein dem Kreatinin vorzuziehender Marker, dessen Überlegenheit noch ausführlich geprüft wird [110].

2. α_1 -Mikroglobulin:

Dieses Protein ist neben Albumin und IgG ein wichtiger Parameter zur Differenzierung renaler Proteinurieformen bei der Urineiweißdifferenzierung. Sein Molekulargewicht beträgt 33 kD, außerdem ist es im Serum zum Teil an Albumin gebunden [5], was sich so mit erhöhtem Molekulargewicht auf die Ergebnisse im Dialyseteil auswirkt.

3. β_2 -Mikroglobulin:

Mit einem Molekulargewicht von 11,8 kD bildet β_2 -Mikroglobulin auf allen kernhaltigen Zellen das Leichtkettenprotein der MHC-Klasse-I-Antigene. Es ist ein guter Mar-

2. Aktueller Wissensstand zur Thematik

ker zur Entdeckung einer akuten Abstoßungsreaktion allogener Knochenmarkstransplantationen sowie zur Beurteilung der Funktionsfähigkeit der Niere nach einer Nierentransplantation. Die Bestimmung bei Dialysepatienten dient zur Verlaufsbestimmung des chronisch-progressiven Nierenversagens, welches als Hauptkomplikation die dialyse-bezogene Amyloidose (klinisch: Karpaltunnelsyndrom, destruktive Osteoarthropathie und Spondylarthropathie, pathologische Frakturen und Tenosynovitis der Flexoren) zur Folge hat. Hierzu ist noch anzumerken, dass die Konzentration nicht mit dem Auftreten der Erkrankungen korreliert, aber eine Korrelation zwischen der Dauer der Dialyse in Jahren und dem klinischen Schweregrad der Amyloidose besteht. Die Bildung von β_2 -Mikroglobulin ist bei Autoimmunerkrankungen, infektiösen Erkrankungen (HIV-Verlaufsbeurteilung, CMV, EBV, u.a.), bei bestimmten malignen Erkrankungen (bei CLL, Non-Hodgkin-Lymphome, Hodgkin-Lymphome und Multiplem Myelom als Verlaufs- und Therapiebeurteilung) erhöht und durch die tubuläre Absorption auch abhängig von der Nierenfunktion, also auch hinweisend auf tubulointerstitielle Nierenerkrankungen. Daher ist die Konzentration von β_2 -Mikroglobulin in Serum und Harn im Zusammenhang mit der Erkrankung und der klinischen Fragestellung zu betrachten. Änderungen in der Konzentration sind bedingt durch erhöhte Bildung, Änderung der GFR oder der tubulären Rückresorption [110].

4. Retinol-bindendes Protein:

Retinol-bindendes Protein hat ein Molekulargewicht von 21 kD und ist im Plasma an Transthyretin gebunden, das ein Molekulargewicht von 55 kD aufweist. Beide Plasmaproteine dienen zur Bewertung der Energiezufuhr bei Verdacht auf Mangelernährung. Durch Aufnahme von Retinol geht die Bindungsfähigkeit von Retinol-bindendem Protein an Transthyretin verloren, vermindert ist es bei Hyperthyreose, chronischer Lebererkrankung, Vitamin A- und Zinkmangel, erhöht bei Alkoholismus und reduzierter GFR [110].

2.4. Dialyse

Da Dialysepatienten auch Gegenstand der Analyse sind, folgen noch einige Informationen zu diesem Thema. Ein kurzer Überblick zur Indikationsstellung der Dialysetherapie erscheint sinnvoll. Weiterhin stehen verschiedene Dialyseverfahren zur Verfügung. In der vorliegenden Studie wurden die Patienten mittels Hämodialyse behandelt, der Übersicht halber werden die anderen Methoden ebenfalls kurz dargestellt [37, 111].

2.4.1. Dialyseindikationen

Man unterscheidet akute Ursachen, welche eine Dialyse notwendig machen, die oft nur vorübergehend durchgeführt wird, von chronischen Ursachen, die in der Regel eine dauerhafte Dialysebehandlung nach sich ziehen.

Akute Indikation bei

- Elektrolytentgleisung, vor allem Hyperkaliämie mit Gefahr von bedrohlichen Herzrhythmusstörungen,
- nicht kompensierter metabolischer Azidose,
- Überwässerung mit Lungenödem und respiratorischer Insuffizienz,
- urämischer Serositis, wie Perikarditis und urämische Enzephalopathie
- Intoxikationen mit dialysierbaren Substanzen, wie z.B. Lithium oder Acetylsalicylsäure.

Chronische Ursachen bei

- symptomatischem Nierenversagen und Zeichen der Urämie wie Juckreiz, Müdigkeit, Schwäche, Übelkeit und Erbrechen,
- Abnahme der GFR unter $15\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.

2.4.2. Dialyseverfahren

Man unterscheidet zunächst extrakorporale von nicht-extrakorporalen Verfahren. Extrakorporal bedeutet, dass die Blutwäsche außerhalb des Körpers über ein Dialysegerät stattfindet (hauptsächlich Hämodialyse und Hämofiltration), bei nicht-extrakorporaler Dialyse wird das körpereigene Bauchfell als Filter eingesetzt (Peritonealdialyse).

1. Hämodialyse:

Das Blut des Patienten fließt, durch die Rollerpumpe des Dialysegerätes angetrieben, zum Dialysator. Dieser besteht aus einem System semipermeabler Membranen, die das Blut von der Dialysatorflüssigkeit (modifizierte Ringer-Lactat-Lösung, keimfrei) trennen, welche im Gegenstrom zugeführt wird. Durch Konzentrationsgefälle findet per Diffusion eine Elimination von Giftstoffen und harnpflichtigen Substanzen statt (Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure), die ins Dialysat übergehen, das ständig erneuert wird, um eine kontinuierliche Entgiftung des Blutes zu gewährleisten. Größere Moleküle wie Eiweiße und Blutzellen sind nicht durchlässig und werden von der Membran zurückgehalten. Das Blut wird anschließend wieder dem Körper zugeführt. Als Zugang dienen heutzutage meistens operativ angelegte arteriovenöse Shunts an Ober- und Unterarm, bei schlechter Gefäßsituation kommen Kunstgefäße (Goretex) zum Einsatz. Vorhof- oder Shaldonkatheter stehen als Zwischenlösung auch zur Verfügung, können jedoch aufgrund erhöhter Infektionsgefahr nicht beliebig lang benutzt werden. In der Regel wird die Hämodialysebehandlung ca. 4 bis 5 Stunden (Nachtdialyse bis zu 8 Stunden) pro Sitzung und mindestens dreimal pro Woche durchgeführt (auch abhängig von Körpergewicht, Nierenrestfunktion, Herzleistung).

Die Durchlässigkeit (Permeabilität) für verschieden große Moleküle ist ein wichtiges Charakteristikum für Dialysemembranen. Sie ist abhängig von Porengröße und Porenanzahl, Molekülgröße und Molekülform sowie Membrandicke. Aufgrund dieser Kriterien unterscheidet man

- Low-Flux-Membranen mit einer Permeabilität bis zu 5000 Dalton Molekulargewicht und
- High-Flux-Membranen mit einer Permeabilität bis zu 50000 Dalton Molekulargewicht

2. Aktueller Wissensstand zur Thematik

Membranen gibt es sowohl auf Zellulosebasis als auch auf synthetischer Basis, bestehend aus den verschiedenen Polymeren, z.B. Polysulfon, PEPA (Polyester Polymer Alloy) und Polyamid. Es besteht erhöhte hydraulische Permeabilität, bessere Permeabilität für mittelgroße Moleküle und geringere Interaktion mit Blutzellen und Plasmaproteinen (Biokompatibilität) gegenüber den Membranen auf Zellulosebasis. Daher werden erstere bevorzugt für die Herstellung von High-Flux-Dialysatoren und Hämofiltern eingesetzt.

Eigenschaften von Low-Flux-Membranen:

- hohe Permeabilität für kleinmolekulare Substanzen
- geringe Permeabilität für Mittelmoleküle
- geringe hydraulische Permeabilität (Ultrafiltrationsfaktor <10)
- Einsatz fast ausschließlich in der klassischen Hämodialyse

Eigenschaften von High-Flux-Membranen:

- hohe Membranstärke (dünne Innenschicht, dicke Aussenschicht)
- gute Permeabilität für Mittelmoleküle
- hohe hydraulische Permeabilität (Ultrafiltrationsfaktor zwischen 10 und 65)
- primär asymmetrischer Membranaufbau
- primär synthetische Membrane
- Anwendung bei Hämodialyse, modifiziert als Hämofilter bei der Hämofiltration

2. Aktueller Wissensstand zur Thematik

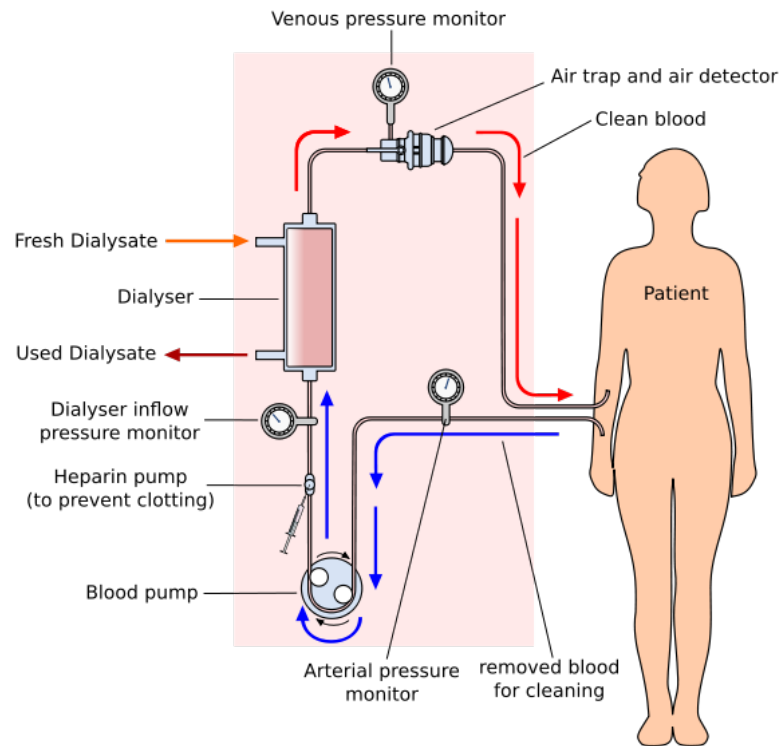


Abbildung 2.4.: Dialyseprinzip⁴

2. Hämofiltration:

Bei der Hämofiltration wird dem Blut Flüssigkeit über einen angelegten Druckgradienten entzogen, eine Spüllösung (Dialysat) kommt nicht zum Einsatz. Aufgrund des Druckgradienten (Transmembrandruck) über der Filtermembran wird konvektiv Wasser aus dem Blut über die Membran entzogen (Ultrafiltration). Alle filtergängigen Stoffe, große und kleine Moleküle werden so entfernt. Um einen Verlust wichtiger Elektrolyte und anderer Stoffe zu auszugleichen, wird dem gereinigten Blut ein Substitut zugeführt und dem Patienten zurückgegeben. Die Hämofiltration kommt überwiegend auf Intensivstationen zum Einsatz und wird über viele Stunden täglich bis zum gewünschten Ergebnis durchgeführt.

3. Hämodiafiltration:

Bei diesem Verfahren werden Hämodialyse und Hämofiltration kombiniert. Das

⁴Quelle: Wikipedia, Stichwort „Hemodialysis“ Version 1.November 2009, abrufbar unter <http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Hemodialysis&oldid=318665113>

2. Aktueller Wissensstand zur Thematik

ermöglicht sowohl die Entfernung von nieder- als auch mittelmolekularen Substanzen bei kontrolliertem Ersatz des Ultrafiltrats durch physiologische Elektrolytlösung (Diluat). Die Ersatzlösung wird entweder dem Blut vor oder nach dem Dialysator zugegeben und im Dialysator wieder entfernt (Ultrafiltration). Dadurch kann ein höherer transmembraner Fluss erzeugt werden, der zur effektiveren Entfernung der Giftstoffe führt.

4. Peritonealdialyse:

Hier kommt als Filter das körpereigene Bauchfell (Peritoneum) zum Einsatz, verschiedene Anwendungsformen der Peritonealdialyse (PD) sind möglich: manuelle CAPD (continuously ambulatory peritoneal dialysis, kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse), oder die mit Geräten durchgeführten Methoden der CCPD (kontinuierliche zyklische PD) oder der IPD (intermittierende PD), NIPD (nächtliche intermittierende PD). Das Prinzip ist jedoch überall gleich: das Bauchfell fungiert als semipermeable Membran, Gefäßzugänge sind nicht vonnöten. Eine sterile Dialyselösung wird über einen zuvor operativ eingesetzten Katheter in den Bauch gefüllt und dort für einige Zeit belassen, sie umspült das gut durchblutete Bauchfell. Durch Diffusion treten nun die Stoffwechselabfallprodukte über Poren im Bauchfell in die Flüssigkeit über. Nach ca. 4 bis 6 Stunden wird die Lösung wieder abgelassen und kann durch eine neue ersetzt werden. Um zusätzlich noch Wasser aus dem Kreislauf in die Spülflüssigkeit zu ziehen, wird dieser Traubenzucker hinzugefügt. Das Peritoneum ist im Gegensatz zum Dialysator durchlässiger für Eiweiß, der Patient unter PD sollte sich daher eiweißreicher ernähren, um den Verlust wieder auszugleichen.

Dieses Verfahren macht Patienten, die dafür geeignet sind, unabhängig von Dialysezentren, der Patient kann die Nierenersatztherapie auch gut zu Hause durchführen. Höher ist die Gefahr von Infektionen über den Katheter, steriles Arbeiten ist unabdingbar.

3. Zielsetzung

3.1. Nichtdialysepflichtige Patienten

1. Wie Verhalten sich Freie Leichtketten bei gesunden und nierenfunktionseingeschränkten Personen im neuen spezifischen Analyseverfahren?
2. Welche Beziehung ergibt sich in der Serumkonzentration Freier Leichtketten zum funktionellen Serumparameter Cystatin C?
3. Hat die Einnierigkeit (Einzelnieren, Nierentransplantation) Einfluss auf die Serumkonzentration der Freien Leichtketten?
4. Wie ist die derzeitige Datenlage und welches Potential ergibt sich durch die ermittelten Daten für die Prognose des Risikoprofils der Patienten?

3.2. Dialysepatienten

1. Wie ist das potentielle Filtrationsverhalten Freier Leichtketten in Zusammenschau mit weiteren so genannten Mittelmolekülen (Cystatin C, α_1 -Mikroglobulin, β_2 -Mikroglobulin und Retinol-bindendes Protein) unter einer Nierenersatzbehandlung (Hämodialyse) zu beurteilen?
2. Welche Beziehung ergibt sich in der Serumkonzentration Freier Leichtketten zum funktionellen Serumparameter Cystatin C bei Dialysepatienten?
3. Profitieren Patienten der Nachtdialyse gegenüber der Tagdialyse durch längere Dialysezeiten im Hinblick auf die Elimination der Freien Leichtketten?
4. Welchen Einfluss hat die verbliebene Resturinausscheidung auf die Serumkonzentration der Freien Leichtketten bei Hämodialyse?

4. Patienten

In diesem Kapitel wird eine Unterteilung der Patienten in verschiedene Haupt- und Untergruppen anhand ihrer Nierenfunktion und Diagnosen vorgenommen. Um einen genaueren Eindruck von den Patienten zu gewinnen, folgt die Beschreibung der einzelnen Gruppen anhand der deskriptiven Statistik. Ebenso kommt der Ablauf der Datenerhebung sowie die Auflistung der gemessenen Parameter in den jeweiligen Gruppen zur Sprache. Abschließend wird die Art der Studie erläutert.

Die Bestimmung der Konzentration freier Leichtketten im Rahmen von Routineanalysen wurde durch die Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer genehmigt.

4.1. Patientenbeschreibung

An dieser Studie beteiligten sich insgesamt 176 Patienten, die sich nach nephrologischen Gesichtspunkten in drei Hauptgruppen aufteilen lassen:

1. Nichtdialysepflichtige Patienten mit nephrologischen Diagnosen,
2. Nichtdialysepflichtige Patienten mit anderen Diagnosen und
3. Dialysepatienten.

Hinsichtlich der Ergebnisse und ihrer Diskussion wurden die insgesamt 50 Patienten, die sich einer Nierenersatztherapie unterzogen, in weiteren drei Untergruppen differenziert:

1. Tagdialyse,
2. Nachtdialyse und
3. Unterscheidung von Patienten nach bestehender Restharnausscheidung.

Bei allen Teilnehmern wurden im Blutserum folgende Parameter bestimmt:

4. Patienten

- Freie Leichtketten und klinische Parameter zur Einschätzung der Nierenfunktion wie Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C,
- Entzündungsparameter CRP und Leukozyten sowie
- Der Blutzuckerlangzeitwert HbA1c.

Bei den Dialysepatienten kommen noch einige Parameter hinzu, die im entsprechenden Abschnitt aufgelistet sind.

4.1.1. Nichtdialysepflichtige Patienten mit nephrologischen Diagnosen

Die 108 Patienten dieser Gruppe waren 15 bis 86 Jahre alt, im Schnitt $60,3 \pm 16,3$ Jahre, der Median betrug 62 Jahre. Unter ihnen befanden sich 61 Männer (56,5%) und 47 Frauen (43,5%). Diese Gruppe umfasst Patienten, die eine der folgenden Diagnosen hatten:

- Diabetes mellitus (45 Patienten, davon tauchen 11 aufgrund ihrer Multimorbidität in anderen Gruppen erneut auf),
- Nephrosklerose (20),
- Nierentransplantation (19),
- Einzelniere (13),
- Nephropathie (12),
- Vaskulitis (6) und
- Zystische Nierenerkrankung (4).

Patienten mit einer monoklonalen Gammopathie waren von der Studie ausgeschlossen, da sie ein spezielles Kollektiv darstellen, bereits Gegenstand zahlreicher Studien sind und hier nicht zur Thematik gehören.

Einige Teilnehmer hatten leicht erhöhte Werte für den Quotienten aus κ und λ FLK, der zur Erkennung einer monoklonalen Gammopathie verwendet wird. Es gab jedoch keinen weiteren Anhalt für diese Erkrankung, so dass sie an der Studie teilnehmen konnten.

Da einige Patienten auch erhöhte Nierenparameter (Serumkreatinin und -harnstoff) zeigten, führte dieser Umstand zur Entscheidung, eine weitere Unterteilung nach Nierenfunk-

4. Patienten

tion vorzunehmen, um Unterschiede der Freien Leichtketten in den einzelnen Funktionsgruppen herauszufiltern.

4.1.2. Nichtdialysepflichtige Patienten mit anderen Diagnosen

Weiterhin gab es 13 Patienten, die keine relevanten nephrologischen Diagnosen hatten und sich wegen anderen Erkrankungen in der Klinik vorstellten. Sie dienten als Vergleichsgruppe zu den Nierenpatienten und wurden diesen gegenübergestellt, um das Verhalten der κ und λ FLK zu überprüfen. Diese Patienten hatten alle normale Nierenparameter und waren im Alter von 37 bis 93 Jahren, durchschnittlich $60,5 \pm 17,7$ Jahre, insgesamt 9 Männer (69,2%) und 4 Frauen (30,8%).

Ihre Diagnosen waren vielfältig, darunter Mammakarzinom, Asthma bronchiale, Morbus Crohn, Psoriasis, Chronische Prostatitis und Polymyalgia rheumatica.

4.1.3. Dialysepatienten

Insgesamt nahmen 50 Dialysepatienten an der Studie teil. Aufgrund unterschiedlicher Dialysevoraussetzungen, die miteinander auf Einfluss verschiedener Faktoren wie Dialyседauer, Restausscheidung und Dialysatortyp auf die Veränderung von Freien Leichtketten verglichen wurden, ergaben sich folgende drei Untergruppen: Tagdialyse, Nachtdialyse und Unterscheidung nach Restharnproduktion.

Weitere zusätzlich gemessene Parameter waren die großmolekularen Proteine IgG, Albumin sowie Hämatokrit und die kleinmolekularen Proteine Retinol-bindendes Protein, α_1 -Mikroglobulin und β_2 -Mikroglobulin. Die großmolekularen Proteine dienten zur Berechnung eines Verdünnungsfaktors, der zur Korrektur der postdialytischen Werte herangezogen wurde. Mehr dazu in Kapitel 6.3 auf Seite 61.

Die extrakorporale Nierenersatztherapie erfolgte bei den hier untersuchten Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz über Fresenius 4008 Dialysatoren mit Ultrarein Filter Diasafe unter Verwendung von so genannten High-Flux-Polysulfonkapillaren. Die Dialysefrequenz der Tagdialyse betrug im Mittel drei Behandlungen pro Woche über jeweils 3,5 - 4,5 Stunden, die Frequenz der Nachtdialyse ebenso dreimal pro Woche, jedoch zwischen 7 und 8 Stunden.

4. Patienten

Kurz zum Ablauf der Dialyse: Der vorherrschende Teil der Gefäßzugänge bestand in nativen AV-Fisteln bzw. über Kunstgefäße. Die Antikoagulation erfolgte mit konventionellem oder fraktioniertem Heparin. Über Umkehrosmose, bzw. über Onlinezubereitung im Gerät erfolgte die Dialysatwassergewinnung, zu der leider keine Zugriffsmöglichkeit aufgrund der Bauart der Geräte bestand, um daraus die FLK bestimmen zu können. Außerdem war die Ultrafiltrationsleistung zwischen den Dialysatoren vergleichbar (überwiegend FX60).

- **Patienten der Tagdialyse**

Den 15 Patienten dieser Gruppe wurde Blut sowohl vor als auch kurz nach Beendigung der Dialyse abgenommen. Es handelte sich bei den Patienten der Tagdialyse um 9 Männer (60%) und 6 Frauen (40%) im Alter von 54 bis 91 Jahren, wobei das durchschnittliche Alter bei 69 ± 10 Jahren lag. Im Schnitt dauerte die Dialyse 245 Minuten. Bis auf zwei Patienten, die zweimal wöchentlich vier Stunden dialysierten, unterzogen sich die anderen dreimal pro Woche zwischen dreieinhalb und viereinhalb Stunden der Nierenersatztherapie. Folgende Dialysatoren kamen zur Anwendung: 12 Patienten dialysierten mit FX 60, 2 mit Diacap HPS18 und ein Patient mit FLX 15 GW. Der mittlere Blutfluss betrug hier 260 ml/min mit einer Standardabweichung von $\pm 24,3$ ml/min mit Minimum 220 ml/min, Maximum 300 ml/min.

- **Patienten der Nachtdialyse**

Ermittelt wurden Laborwerte von 11 Nachtdialysepatienten vor und nach der Dialyse. Die 6 Männer (54,5%) und 5 Frauen (45,5%) waren zwischen 30 und 87 Jahre alt, das mittlere Alter betrug $49,6 \pm 14,8$ Jahre, 7 Patienten hatten keine Restausscheidung (63,6%), im Gegensatz zu den 4 anderen (36,4%), die durchschnittliche Dialysedauer betrug 430 Minuten. Von den 11 Patienten dialysierten 6 jeweils dreimal pro Woche zwischen 7,5 und 8 Stunden, 4 Patienten zweimal wöchentlich für 7,5 bis 8 Stunden, darunter 2 Patienten, die zusätzlich noch einmal tagsüber für 4 Stunden dialysierten. Ein Patient der Nachtdialyse kam neben einer achtstündigen Nachsitzung noch auf eine Tagdialyse von viereinhalb Stunden. Alle Daten wurden nach einer mindestens siebenstündigen Dialyse erfasst. 8 Patienten dialysierten mit FX60, 2 mit APS 13h und ein Patient mit HIPS 18. Der mittlere Blutfluss bezifferte sich auf $225 \text{ ml/min} \pm 12,3 \text{ ml/min}$ (Median: 220 ml/min), Minimum waren 215 ml/min, Maximum 250 ml/min.

4. Patienten

• Dialysepatienten mit Unterscheidung in Rest- und Nichtausscheider

Hier gab es 29 Dialysepatienten, die in Rest- und Nichtausscheider je nach vorhandener Restharnproduktion unterteilt und bei denen die Laborwerte vor der Dialyse bestimmt wurden. Gemessene Laborwerte im Blutserum waren hier κ und λ FLK, Cystatin C, Kreatinin, Harnstoff, Retinol-bindendes Protein, α_1 -Mikroglobulin, β_2 -Mikroglobulin, CRP und Leukozyten. Bei den Patienten mit Restausscheidung wurden unter anderem die Leichtketten und Cystatin C auch im Urin gemessen, den die Patienten vor der Dialyse produzierten. Unter den Patienten waren 21 Männer (72,4%) und 8 Frauen (27,6%) im Alter von 25 bis 83 Jahren, das durchschnittliche Alter betrug $64,6 \pm 13,2$ Jahre. 14 der Patienten (48,3%) konnten über eine Restausscheidung berichten, die restlichen 15 Patienten (51,7%) nicht. Als Restausscheider wurden Patienten eingestuft, die noch eine Urinmenge von über 0,5 Liter pro Tag vorwiesen. Bei den Patienten mit Restausscheidung lag das durchschnittliche Alter bei $62,9 \pm 13,5$ Jahren, die anderen waren im Schnitt $66,1 \pm 13,1$ Jahre alt. Unter den Patienten mit Restausscheidung gab es nur 2 Patienten, die mit einer zweiwöchentlichen Dialyse auskamen, die anderen kamen dreimal pro Woche zur Nierenersatztherapie. Alle Patienten ohne Restausscheidung dialysierten 3 Mal pro Woche und hatten auch wie die anderen zum Zeitpunkt der Abnahme den gleichen zeitlichen Abstand zur letzten Dialyse.

Folgende Krankheitsbilder führten bei den untersuchten Patienten in absteigender Häufigkeit zur Notwendigkeit der chronischen Nierenersatztherapie:

- Glomerulonephritis (17),
- Nephrosklerose (15),
- Diabetisches Spätsyndrom (6),
- Zystennieren (6),
- interstitielle Nephritis (5),
- Amyloidose (2),
- Verschiedenes wie unklare Ursache, Refluxnephropathie, Z.n. akutem Nierenversagen (4).

4. Patienten

Insgesamt überwogen die Glomerulonephritiden, die sich in weitere Subgruppen (minimal change GN, rapid progressive GN, membranöse GN, ANCA-assoziierte GN u.a.) weiter spezifizieren lassen. Nephrosklerose aufgrund arterieller Hypertonie steht an zweiter Stelle gefolgt von Dialysepflichtigkeit im Rahmen von Zystennieren oder interstitieller Nephritis (hier überwiegend IgA-Nephritis).

4.2. Studienbeschreibung

Bei dieser Dissertation handelt es sich um eine klinisch-prospektive Querschnittsstudie. Die nephrologischen Patienten, die sich in verschiedenen Stadien der Niereninsuffizienz befanden, wurden auf Freie Leichtketten im Serum untersucht. Ziel war es, eine Aussage über den Zusammenhang von fortschreitender Niereninsuffizienz und Veränderung dieser Immunglobuline zu treffen.

Neben den Freien Leichtketten spielte auch die Bestimmung anderer Laborparameter wie Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Cystatin C, Retinol-bindendes Protein, α_1 -Mikroglobulin, β_2 -Mikroglobulin und Entzündungsparameter eine wichtige Rolle.

Neben Patienten mit nephrologischen Diagnosen tauchten auch Patienten mit anderen Diagnosen auf, die mit den verschiedenen Gruppen der nichtdialysepflichtigen Teilnehmer verglichen wurden. Ihre Krankheitsbilder waren nephrologisch nicht relevant.

Bei Patienten, die sich im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz befanden und dialysepflichtig waren, wurde zwischen Tag- und Nachtdialyse unterschieden und die FLK sowohl vor als auch nach der Dialyse neben anderen Routinelaborwerten ermittelt. Außerdem gab es eine Gruppe von Dialysepatienten, bei denen die bestehende Restausscheidung von Bedeutung war und besonderes Augenmerk darauf gelegt wurde.

5. Material und Methoden

Dieses Kapitel gibt Einsicht in die verwendeten Materialien, verschiedene Laborgeräte und deren Methoden zur Datenermittlung. Zudem werden die Software zur Darstellung der Ergebnisse und Statistikprogramme zur Auswertung der Daten aufgelistet.

5.1. Geräte und Material

Als Material kamen Serum- und Urinproben zum Einsatz, die mit nachfolgend aufgeführten Geräten und Methoden ausgewertet wurden:

- BN ProSpec:

Am BN ProSpec (DADE BEHRING¹, Illinois) wurden folgende Messungen an Patientenserum durchgeführt:

α_1 -Mikroglobulin:	nephelometrisch (DADE BEHRING)
β_2 -Mikroglobulin:	nephelometrisch (DADE BEHRING)
Cystatin C:	nephelometrisch (DADE BEHRING)
Retinol-bindendes Protein:	nephelometrisch (DADE BEHRING)
Freie Leichtketten:	nephelometrisch in Serum und Urin (The Binding Site GmbH ²), siehe dazu auch Kapitel 5.2 auf Seite 35

- COBAS INTEGRA 800:

Folgende Serumparameter wurden am COBAS INTEGRA 800 (Roche³, Mannheim) durch nachstehende Methoden bestimmt:

¹<http://www.dadebehring.com/>

³<http://www.roche.de/>

5. Material und Methoden

Albumin:	modifizierter Bromcresolgrünbindungstest
CRP:	partikelverstärkte Immunturbidimetrie
Harnstoff:	kinetischer Test mit Urease und Glutamatdehydrogenase
Harnsäure:	enzymatischer kolorimetrischer Test mit Uricase und 4-Aminoantipyrin
IgG:	immunturbidimetrisch
Kreatinin:	gepufferte kinetische Jaffé-Reaktion ohne Deproteinisierung

- ADVIA 120:

Das kleine Blutbild wurde am ADVIA 120 (BAYER⁴, Leverkusen) gemessen.

Leukozyten:	Messung mit unterschiedlichen, voneinander unabhängigen Messmethoden in zwei Messkanälen (Peroxidase- und Basokanal); Abweichung nicht über 10%
-------------	---

Erythrozyten:	Doppelwinkel-LASER-Streulicht an gekugelten Einzelzellen und Bestimmung des individuellen Zellvolumens sowie der intrazellulären Hb-Konzentration
---------------	---

$$Hk[\%] = (Erythrozytenzahl[Mio./\mu l] * MCV[fl])/10$$

- ADAMS A1c HA-8160:

Die HbA1c-Werte wurden am ADAMS A1c HA-8160 (A.MENARINI⁵, Neuss) durch eine bichromatische Kolorimetrie (Wellenlängen 415 und 500 nm) in Umkehrphasen-Ionenaustauschchromatographie ermittelt.

- HITACHI 911:

Die Urineiweißdifferenzierungen wurden mit dem HITACHI 911 (Roche, Mannheim) durchgeführt.

Kreatinin:	Jaffé-Reagenz (Roche)
U/CSF Protein:	Gesamteiweiß über turbidimetrische Trübungsmessung
α_1 -Mikroglobulin:	immunturbidimetrisch
α_2 -Makroglobulin:	immunturbidimetrisch
IgG:	immunturbidimetrisch
Albumin:	immunturbidimetrisch
NAG:	immunturbidimetrisch

⁴<http://www.bayer.de/>

⁵<http://www.menarini.com/>

5. Material und Methoden

Die ermittelten Werte Gesamteiweiß, IgG, Albumin, α 1-Mikroglobulin, α 2-Makroglobulin und NAG beziehen sich, wie bei Urineiweißdifferenzierungen üblich, auf mg/g Kreatinin.

5.2. Methode: Bestimmung Freier Leichtketten

Der Weg vom Erhitzen von Urinproben bis zur heute möglichen Serumbestimmung von Freien Leichtketten durch Immunoassays dauerte 157 Jahre und hat Dank Bradwell [8] ein glückliches Ende gefunden, siehe dazu auch Kapitel 2.1 auf Seite 15, da nach der Entwicklung geeigneter Antikörper nun eine breite Anwendung möglich ist [8]. In diesem Kapitel wird zunächst die Entwicklung des Immunoassays durch Bradwell et al. zusammengefasst, anschließend die Anwendung und das Prinzip dieses Verfahrens im Labor präsentiert.

5.2.1. Entwicklung des Immunoassays

- Entwicklung und Testung der FLK-Antikörper

Die Immunisierung von Schafen mit κ oder λ FLK, die aus aufbereiteten Urinen mit Bence-Jones Proteinurie gewonnen wurden, führte zur Gewinnung von Antisera, die an aufbereiteten Myelomimmunglobulinen IgG, IgA und IgM angelagert, und gegen die betreffende FLK aufgereinigt wurden, deren Mischung vorher auf Bromcyan(CNBr)-aktivierter Sepharose 4B (Pharmacia Biotech) immobilisiert waren.

Die Spezifität der Antisera wurde durch folgende Techniken beurteilt und bestätigt:

1. Immunelektrophorese zum Ausschluss von Kreuzreaktionen mit ganzen Immunglobulinen durch Aufreinigung der Antikörper,
2. Hämagglutinationsassay mit Schafserythrozyten, die mit einzelnen FLK, aufgereinigten polyklonalen IgG, monoklonalen IgA oder monoklonalen IgM sensibilisiert waren,
3. Western blot zum Vergleich der Färbung von Serum- und Urinblots, die durch Reaktion der polyklonalen FLK-Antisera mit monoklonalen Antikörpern, die freie und gebundene κ - und λ -Moleküle erkennen, entstanden.

5. Material und Methoden

Um die Antikörperreaktion gegen FLK-Monomere und -Dimere zu bewerten, kamen aus Urinproben getrennte κ und λ FLK zum Einsatz, deren monomere und dimere Bruchstücke gegen das FLK-Antiserum und Ganze-Leichtketten -Antiserum durch radiale Immundiffusion (RID) getestet wurden. Zusätzlich wurden die FLK-Monomere und -Dimere per SDS-Page getrennt und mit polyklonalem FLK-Antiserum geprüft. Die FLK-spezifischen Antiseren wurden mit Hilfe von Pepsin in $F(ab)_2$ -Bruchstücke aufgespaltet, die auf 184-nm Polystyrol-Latexpartikeln angelagert wurden. Anschließend wurden die latexkonjugierten Reagenzien am Beckman IMMAGE (Beckman Coulter, Inc.⁶) nephelometrisch auf ihre Spezifität hin getestet.

- FLK-Referenzmaterial

Als Vergleichsmaterial kamen monomere polyklonale κ - und λ -Moleküle zum Einsatz, die durch Reduktion und Acetylierung von polyklonalen IgG aus einem Serumpool von 200 gesunden Spendern gewonnen wurden. Acetylierte FLK wurden an einer Sephadex G-100-Säule aufgereinigt und dann durch Protein L (Actigen Ltd.⁷), welches nur κ FLK bindet, separiert und anschließend weiter durch Affinitätschromatografie gegen spezifische polyklonale Antikörper aufgereinigt. Die Reinheit der FLK wurde durch silber-gefärbte SDS-PAGE-Gele, Immunoblot und Hämagglutinations-Inhibitions-Assays bewertet. Ermittlung der Proteinkonzentration erfolgte durch den BCA Protein Assay (Pierce⁸).

- Nephelometrie des FLK-Assays am Beckman IMMAGE

Die Bestandteile des Assays setzten sich wie folgt zusammen: 15 μ l Serumprobe für κ und 21 μ l für λ , 60 μ l Latexreagenz, 5 μ l von 120 g/l Polyethylenglycol 6000 und 195 μ l phosphatgepufferte Salzlösung. Die Reaktionszeit für jeden Assay betrug sechs Minuten mit einer Serumverdünnung von 1:10. Um die Empfindlichkeit und Störanfälligkeit des Assays zu beurteilen, wurden bekannte Mengen an gereinigten ganzen Immunglobulinen, Triglyzeriden sowie Hämoglobin und Bilirubin zur Ausgangsserumprobe, die FLK-Konzentrationen gerade über dem Referenzbereich von 20-40 mg/l enthielt, hinzugefügt. Jede Probe und Kontrolle wurde dreimal analysiert und anschließend das arithmetische Mittel der Differenzen und das 95 % Konfidenzintervall berechnet. Die Genauigkeit des Assays konnte durch Wiederholung

⁶<http://www.beckmancoulter.com/>

⁷<http://www.actigen.com/>

⁸<http://www.piercenet.com/>

5. Material und Methoden

des Tests mit Serumproben dreier unterschiedlicher FLK-Konzentrationen gemessen werden. Die intraspezifische Präzision wurde durch fünfzehnmalige Wiederholung des Assays unter Benutzung einer einzigen Kalibrationskurve, die interspezifische Präzision durch einmalige Messung der Proben unter Benutzung jeder der zehn Kalibrationskurven und allgemeine Präzision durch fünfmalige Messung der Proben unter Benutzung von drei verschiedenen Kalibrationskurven, bewertet. Die Linearität des Assays wurde durch fortlaufende Verdünnung der Serumproben in TRIS-gepufferter Salzlösung, die bekannte Mengen der FLK umfasste, festgelegt.

- Messung der FLK im Urin: Vergleich Nephelometrie und RID

24 Urinproben mit κ FLK und 22 Urinproben mit λ FLK wurden auf FLK durch Nephelometrie und RID getestet. Die in der RID benutzten Antiseren reagierten mit ganzen Leichtketten, außerdem mussten größere Mengen an Anti-IgG, -IgA und -IgM Antiserum schwerer Ketten zugefügt werden, um störende Immunglobulin-Präzipitationsringe zu vermeiden. Es entstanden Assays, die spezifisch für FLK in Urinproben waren.

- Referenzbereich der FLK durch gesunde Spender

Für einen gültigen Serum-Referenzbereich wurden FLK-Konzentrationen im Serum von 50 Männern (mittleres Alter: 43,2 Jahre; von 19-71 Jahre) und 50 Frauen (mittleres Alter: 42,4 Jahre; von 17-59 Jahre) gemessen. Der Urin-Referenzbereich wurde durch den Mittelstrahlurin des Morgenurins von 36 gesunden Männern (mittleres Alter: 35,1 Jahre; von 18-54 Jahre) und 30 gesunden Frauen (mittleres Alter: 33,1 Jahre; von 18-52 Jahre) definiert. Den Proben wurde Natriumazid (1g/l) hinzugefügt, anschließend wurden sie bei -20°C bis zur Analyse aufbewahrt.

- Ergebnisse der Entwicklung

Die Antikörper gegen FLK reagierten nur mit den Bence-Jones-Proteinen und zeigten keine Immunpräzipitationsreaktion gegen komplette Immunglobuline in gepoolten normalen Serumproben durch Immunelektrophorese. Im Hämagglutinationstest reagierten die κ FLK-Antikörper mit κ -gezeichneten Zellen bei Verdünnungen von $>1:16000$ und $<1:2$ gegen polyklonale IgG, monoklonale IgA κ und IgM κ und monoklonale λ -besetzten Zellen. Die λ FLK-Antikörper reagierten entsprechend mit λ -gezeichneten Zellen bei einer Verdünnung von $>1:16000$ und $<1:2$ gegen polyklonale IgG, monoklonale IgA λ und IgM λ und monoklonale κ -besetzte Zellen. Die

5. Material und Methoden

polyklonalen Antikörper entdeckten sowohl monomere als auch dimere FLK im Western blot.

5.2.2. Anwendung des Immunoassays

Die Kits mit den Immunoassays zur Bestimmung von κ und λ FLK werden von der Firma Bindingsite⁹ angeboten und stehen für verschiedene Geräte zur Verfügung. Für diese Studie kam der BN ProSpec der Firma Dade Behring zur Anwendung, an dem die FLK nephelometrisch gemessen wurden. Der Kit enthält aufgereinigte polyklonale Antikörper, die auf Latexpartikel aufgetragen wurden und speziell mit den κ und λ FLK reagieren. Es wird jeweils die zu untersuchende Substanz (Serum, Urin, Liquor) hinzugegeben, während das Gerät die Verdünnung und Analyse erledigt.

5.3. Hard- und Software

Die Gestaltung der Abbildungen erfolgte mit Microsoft Excel¹⁰ und GraphPad Prism¹¹, statistischer Software für Datenanalyse, Visualisierung und Präsentation. Um die Bilddateien in die Arbeit zu integrieren, mussten sie in das richtige Bildformat konvertiert werden, was mit den Programmen Microsoft Paint¹² und GIMP¹³ möglich war. Für die statistische Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm SPSS¹⁴ verwendet. Die Erstellung der Doktorarbeit erfolgte in \LaTeX ¹⁵, einem Satzsystem zur Erstellung und Gestaltung von Büchern, wissenschaftlichen Publikationen, Diplom- und Doktorarbeiten.

5.4. Statistik

Die gesammelten Daten aller Patienten wurden im Statistikprogramm SPSS eingetragen und ausgewertet.

⁹<http://www.bindingsite.de>

¹⁰<http://www.microsoft.com>

¹¹<http://www.graphpad.com>

¹²<http://www.microsoft.com>

¹³<http://www.gimp.org>

¹⁴<http://www.spss.com>

¹⁵<http://www.latex-project.org>

5. Material und Methoden

Folgende Tests kamen zur Anwendung:

- Rangkorrelationstest nach Spearman

Beim Rangkorrelationstest nach Spearman werden die Messwerte X_i und Y_i auf Ränge $R(X_i)$ und $R(Y_i)$ abgebildet und in Pearsons Korrelationskoeffizienten eingesetzt (Erwartungswert μ , Standardabweichung σ):

$$R_s = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(\frac{R(X_i) - \mu_{R(X)}}{\sigma_{R(X)}} \right) \left(\frac{R(Y_i) - \mu_{R(Y)}}{\sigma_{R(Y)}} \right).$$

Im Gegensatz zu Pearsons Korrelationskoeffizienten ist der Rangkorrelationstest nach Spearman für nicht-normalverteilte Eingabedaten und nichtlineare Zusammenhänge verwendbar und robust gegenüber Ausreißern.

R_s (Rank Spearman) steht für den Korrelationskoeffizienten und gibt die Stärke des Zusammenhangs im Intervall $[-1; 1]$ wieder. Ein Wert von 0 bedeutet keinerlei Zusammenhang während die Werte 1 und -1 starke positive bzw. negative Korrelation beschreiben. Eine Aussage über die Signifikanz der Korrelation lässt sich erst in Verbindung mit der Größe n der Stichprobe angeben, d.h. selbst ein Korrelationskoeffizient von 0,9 führt bei lediglich vier Wertepaaren zu einer Ablehnung der Nullhypothese (Korrelation) bei der üblichen Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau) von 0,05, die auch im Folgenden immer zur Entscheidung über Annahme oder Ablehnung der Nullhypothese verwendet wird. Sie beinhaltet sowohl den Fehler, eine wahre Hypothese abzulehnen, als auch den Fehler eine falsche Hypothese zu akzeptieren, daher wird sie mit $2p$ angegeben. Die Korrelation ist genau dann signifikant, wenn $2p < 0,05$ gilt.

- Nichtparametrische Rangsummentests nach Mann-Whitney für unverbundene Stichproben
- Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben.

6. Ergebnisse

In diesem Abschnitt folgt die tabellarische und graphische Präsentation der Ergebnisse, aufgeteilt nach den in Kapitel 4 auf Seite 27 beschriebenen Hauptgruppen.

Den Anfang machen die nichtdialysepflichtigen Patienten mit nephrologischen Diagnosen: zuerst findet eine Korrelation der κ und λ FLK mit den anderen bestimmten Parametern durch den Korrelationstest nach Spearman statt. Anschließend folgt eine Aufteilung dieser Patienten in Funktionsgruppen nach Kreatinin und der GFR nach Cystatin C sowie Diagnosegruppen, von denen zwei (Diabetes mellitus und Einnierigkeit) näher dargestellt werden.

Als nächstes Unterkapitel folgt eine Gegenüberstellung der FLK der Patienten mit anderen Diagnosen mit den nephrologischen Patienten.

Weiter kommen die Dialysepatienten zur Sprache: zuerst Tagdialyse, dann Nachtdialyse mit der jeweiligen Veränderung der bestimmten Parameter durch den Vorgang der Dialyse und der Vergleich beider Gruppen. Abschließend folgen die Dialysepatienten mit Aufteilung nach Restausscheidung, bei denen die beiden Gruppen gegenübergestellt werden.

6.1. Nichtdialysepflichtige Patienten mit nephrologischen Diagnosen

Bei den 108 Patienten wurde einmalig Blut abgenommen, um die Parameter κ und λ FLK, Nierenparameter wie Cystatin C, Kreatinin, Harnstoff, außerdem CRP, Leukozyten und den Blutzuckerlangzeitwert HbA1c zu messen und zudem die kleinmolekularen Proteine β_2 -Mikroglobulin, α_1 -Mikroglobulin und das Retinol-bindende Protein zu bestimmen. Aus den Laborwerten ließen sich der Quotient aus κ und λ FLK, GFR aus Cystatin C und GFR nach der MDRD-Formel, wie in Kapitel 2.2 auf Seite 18 beschrieben, ableiten.

6. Ergebnisse

In den folgenden Abschnitten werden die oben genannten Parameter zunächst auf Korrelation mit den κ und λ FLK untersucht, anschließend findet eine Unterteilung der 108 Patienten zum einen in Funktionsgruppen anhand der gemessenen Nierenparameter und -werte und zum anderen in Diagnosegruppen mittels den erhobenen Diagnosen statt. In den Funktionsgruppen wird nach Kreatinin, Cystatin C und den GFR unterteilt und auf die Höhe der Leichtketten in den einzelnen Subgruppen geachtet, in den Diagnosegruppen werden die einzelnen Parteien vorgestellt und weitere Aspekte analysiert.

6.1.1. Korrelationen nach Spearman

Da die Patienten schon aufgrund ihrer Altersstruktur nicht einer Normalverteilung entsprechen, kam hier die Rangkorrelation nach Spearman (R_s) zum Einsatz.

- Alter und Geschlecht:

Bis auf eine Korrelation $2p = 0,049$ von Alter mit den κ FLK gab es keine weiteren mit Alter und Geschlecht.

	Kappa FLK		Lambda FLK	
	R_s	2p	R_s	2p
Alter:	0,19	0,049	0,11	0,25
Geschlecht:	0,03	0,74	0,07	0,45

Tabelle 6.1.: Korrelation der FLK mit Alter und Geschlecht

- HbA1c:

Da eine Vielzahl der Patienten ($n = 45$, 41,6%) der Studie an Diabetes mellitus (vorherrschend Typ 2) erkrankt waren, wurde auch der aktuelle HbA1c-Wert auf Korrelation überprüft. Er gibt Auskunft über die vorherrschende Glucosestoffwechsellaage über einen Zeitraum von einigen Monaten. Es war jedoch kein Zusammenhang mit den FLK festzustellen.

	Kappa FLK		Lambda FLK	
	R_s	2p	R_s	2p
HbA1c:	-0,14	0,30	-0,18	0,16

Tabelle 6.2.: Korrelation FLK mit HbA1c

6. Ergebnisse

- Entzündungsparameter:

Bei den Entzündungsparametern ergab sich folgendes: Die Leukozyten stehen mit $2p > 0,05$ nicht in direktem Zusammenhang mit den FLK, jedoch ergab sich eine Korrelation für CRP mit den FLK mit $2p = 0,01$ für κ FLK und $2p = 0,03$ für λ FLK.

	Kappa FLK		Lambda FLK	
	Rs	2p	Rs	2p
Leukozyten:	-0,09	0,33	-0,01	0,94
CRP:	0,26	0,01	0,22	0,03

Tabelle 6.3.: Korrelation der FLK mit Entzündungsparametern

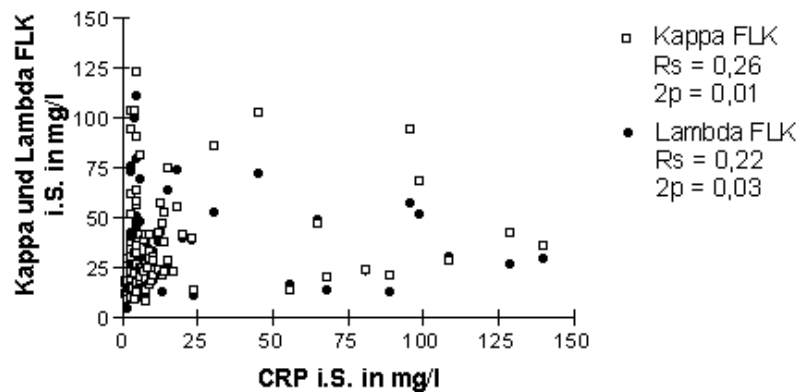


Abbildung 6.1.: Signifikante Korrelation der FLK mit CRP

- Harnpflichtige Substanzen:

Alle harnpflichtigen Substanzen korrelierten mit den FLK mit $2p = 0,001$. Da im späteren Verlauf dieses Kapitels das Serumkreatinin als Standard-Nierenparameter oft zum Vergleich mit Cystatin C herangezogen wird, soll die graphische und exemplarische Darstellung von Kreatinin hier genügen.

	Kappa FLK		Lambda FLK	
	Rs	2p	Rs	2p
Kreatinin:	0,67	0,001	0,70	0,001
Harnstoff:	0,66	0,001	0,67	0,001
Harnsäure:	0,40	0,001	0,39	0,001

Tabelle 6.4.: Signifikante Korrelation der FLK mit harnpflichtigen Substanzen

6. Ergebnisse

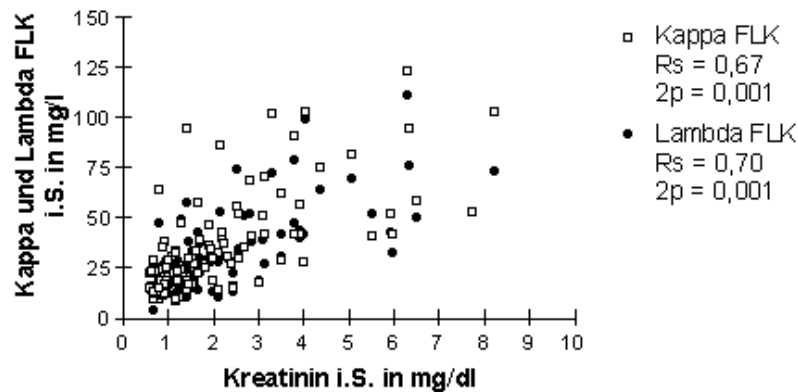


Abbildung 6.2.: Signifikante Korrelation der FLK mit der Kreatinin-Serumkonzentration

- Kleinmolekulare Proteine:

Bei den kleinmolekularen Proteinen (Molekulargewicht <50 kDa) gab es einen hochsignifikanten Zusammenhang mit Cystatin C und den FLK mit $2p = 0,001$ sowie $2p < 0,05$ für die restlichen drei Parameter mit den λ FLK, nicht jedoch mit den κ FLK.

	Kappa FLK		Lambda FLK	
	Rs	2p	Rs	2p
Cystatin C:	0,78	0,001	0,78	0,001
Beta-2-Mikroglobulin:	0,11	0,25	0,21	0,03
Alpha-1-Mikroglobulin:	0,10	0,31	0,20	0,04
Retinol-bindendes Protein:	0,10	0,31	0,20	0,04

Tabelle 6.5.: Korrelation der FLK mit kleinmolekularen Proteinen

6. Ergebnisse

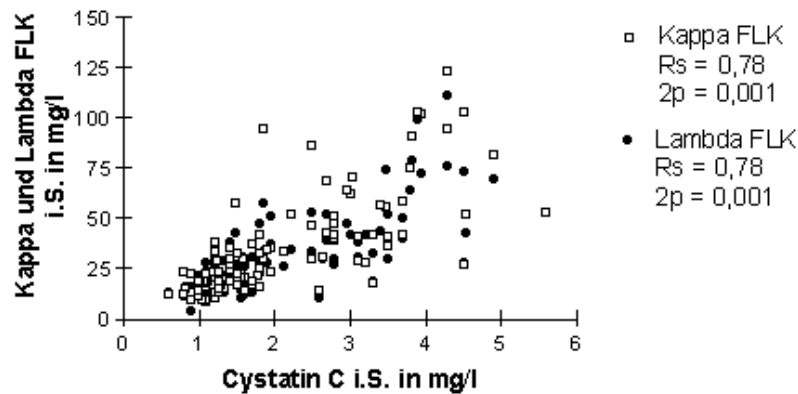


Abbildung 6.3.: Signifikante Korrelation der FLK mit der Cystatin C-Serumkonzentration

- Glomeruläre Filtrationsrate:

Für die Berechnung der GFR gibt es mehrere Ansätze. Hier kommt zum einen die GFR, die anhand des Serumkreatinins, Alter und Geschlecht errechnet wird zum Einsatz sowie die GFR, in deren Formel das Serum-Cystatin C die Hauptrolle spielt. In der Diagnostik und Bewertung der Nierenfunktion ist die berechnete GFR beliebt, da sie ohne großen Aufwand zu erheben ist. Die beiden GFR tauchen später erneut in dem Abschnitt der Funktionsgruppen auf und werden in der Diskussion zur Bewertung neuer Nierenparameter herangezogen. Auch sie korrelierten signifikant mit beiden FLK mit $2p < 0,001$.

	Kappa FLK		Lambda FLK	
	R_s	$2p$	R_s	$2p$
GFR nach Larsson:	-0,78	0,001	-0,78	0,001
GFR nach der MDRD-Formel:	-0,70	0,001	-0,72	0,001

Tabelle 6.6.: Signifikante Korrelation der FLK mit den GFR

6. Ergebnisse

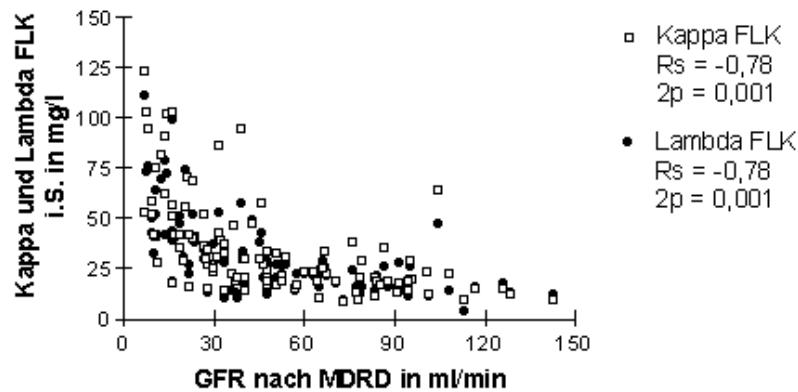


Abbildung 6.4.: Signifikante Korrelation der FLK mit der GFR nach der MDRD-Formel

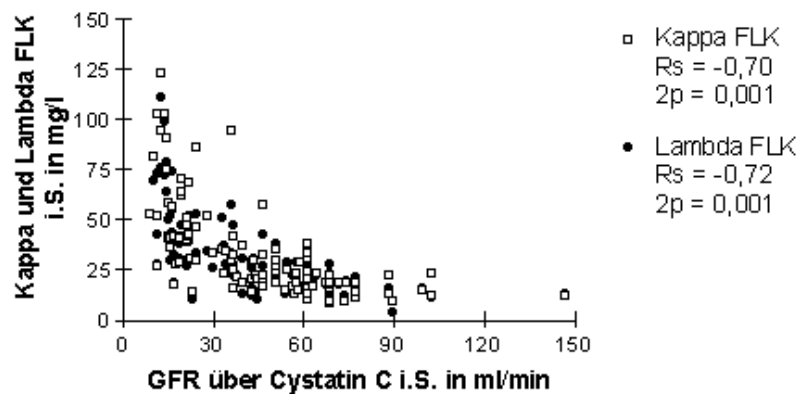


Abbildung 6.5.: Signifikante Korrelation der FLK mit der GFR durch Cystatin C

6.1.2. Einteilung der Patienten nach Nierenfunktion

Die 108 Patienten wurden je nach ihrer Nierenfunktion verschiedenen Gruppen zugeteilt, deren FLK-Werte anschließend verglichen wurden. Zur Einteilung der Patienten in Funktionsgruppen kommt nicht nur ein Parameter in Frage. In der Diagnostik finden meist mehrere Parameter Anwendung, die in Zusammenschau betrachtet werden. Deshalb wird hier die Unterteilung nach mehreren Gesichtspunkten vorgenommen: Kreatinin spielt nach wie vor im klinischen Alltag eine große Rolle und dient oft als Erstparameter für die Entdeckung einer Nierenfunktionseinschränkung. Leider steigt das Kreatinin erst dann über den Referenzwert, wenn die Nierenleistung schon bis zu über 50 % eingeschränkt ist. Daher wird auch Cystatin C in Betracht gezogen, das bereits als neuer Nierenmarker zur

6. Ergebnisse

Diskussion steht. Neben Serumkreatinin und -cystatin als gemessene Laborwerte kommen noch die daraus berechneten glomerulären Filtrationsraten (GFR) zum Einsatz. Die GFR steht für das Gesamtvolumen des Primärharns, der durch die Glomeruli beider Nieren in einem festgelegten Zeitraum gefiltert wird. Insgesamt kommt ein gesunder Mensch auf ca. 120 ml/min, die GFR sinkt bei eingeschränkter Nierenfunktion aufgrund vielfältiger Ursachen oder physiologisch mit zunehmendem Alter. Die hier verwendeten GFR und deren Formeln werden in Kapitel 2.2 auf Seite 16 näher beschrieben. Zusammengefasst sind das die GFR nach der MDRD-Formel, die auch Alter und Geschlecht miteinbezieht und die GFR, die anhand des gemessenen Cystatin C-Wertes festgestellt wird. Die ermittelten und errechneten Werte werden nacheinander deskriptiv dargestellt und auf Signifikanz in Bezug auf die FLK analysiert und später in der Diskussion wieder aufgegriffen und bewertet.

Kreatinin

Serumkreatinin wird als diagnostischer Parameter der ersten Wahl zur Einteilung in nephrologische Funktionsgruppen herangezogen. Der Normalbereich liegt zwischen 0,7 bis 1,29 mg/dl. Die anhand der vorgenommenen Unterteilung entstehenden vier Gruppen werden miteinander auf Unterschiede bezüglich der Höhe der κ und λ FLK verglichen, um eine Aussage über die Zuverlässigkeit dieser Parameter im Hinblick auf die Nierenfunktion zu treffen. Neben der Auflistung der gruppenspezifischen Leichtketten interessieren außerdem die GFR nach der MDRD-Formel und der dazugehörige Cystatin C-Wert, der eine wichtige Rolle bei der Bewertung neuer Diagnoseparameter spielt.

Die Einstufung ergab vier Gruppen:

Gruppe	Nierenfunktion	Kreatinin in mg/dl
1	normale Nierenfunktion	bis 1,29
2	leichte bis kompensierte Niereninsuffizienz	1,3 bis 2,9
3	kompensierte bis hochkompensierte Niereninsuffizienz	3,0 bis 5,9
4	dekompensierte bis terminale Niereninsuffizienz	ab 6,0

Tabelle 6.7.: Nierenfunktion und Serumkreatinin

6. Ergebnisse

Anhand der oben genannten Unterteilung wurden die 108 Patienten entsprechend ihrer Kreatininwerte verteilt und weitere deskriptive Werte berechnet:

Gruppe	Kreatinin	Patienten		Mittelw.	Median	Standardabw.	Min.	Max.
	mg/dl	n	%	Kreatinin in mg/dl				
1	bis 1,29	41	38,3	0,92	0,91	0,19	0,61	1,23
2	1,3 bis 2,9	43	40,2	1,89	1,83	0,46	1,30	2,83
3	3,0 bis 5,9	18	16,8	4,05	3,86	0,95	3,00	5,96
4	ab 6,0	5	4,7	7,02	6,5	0,90	6,30	8,24

Tabelle 6.8.: Einteilung der Patienten nach Serumkreatinin

Danach erfolgte die Einteilung der κ und λ FLK für die einzelnen Gruppen, für die GFR¹ und Cystatin C:

- **Gruppe 1: Kreatininwerte bis 1,29 mg/dl**

	Kappa FLK	Lambda FLK	Quotient	GFR1	Cystatin C
	in mg/l	in mg/l		in ml/min	in mg/l
Mittelwert:	19,5	18,4	1,1	83,8	1,15
Median:	18,7	17,8	1,0	83,2	1,20
Standardabw.:	7,5	6,0	0,4	21,7	0,22
Minimum:	8,1	4,0	0,5	47,9	1,01
Maximum:	37,6	29,2	2,4	143,0	1,20

Tabelle 6.9.: Kreatininwerte bis 1,29 mg/dl

Ein Patient weist bei einem Kreatininwert von 0,78 mg/dl und gleichzeitig einem Cystatin C-Wert von 2,96 mg/l stark erhöhte Werte für κ (63,6 mg/l) und λ (46,8 mg/l) FLK auf. Aufgrund dieser atypischen Konstellation wurde dieser Patient als Ausreißer deklariert und von der Gruppe der Normalwerte ausgeschlossen.

¹GFR1 = GFR nach der MDRD-Formel

6. Ergebnisse

• Gruppe 2: Kreatininwerte von 1,3 bis 2,9 mg/dl

	Kappa FLK in mg/l	Lambda FLK in mg/l	Quotient	GFR1 in ml/min	Cystatin C in mg/l
Mittelwert:	33,0	30,4	1,1	36,8	2,04
Median:	29,4	28,3	1,1	35,9	1,80
Standardabw.:	18,1	13,9	0,3	10,8	0,74
Minimum:	13,7	10,2	0,6	18,7	1,49
Maximum:	94,6	73,6	2,0	60,2	4,50

Tabelle 6.10.: Kreatininwerte von 1,3 bis 2,9 mg/dl

• Gruppe 3: Kreatininwerte von 3,0 bis 5,9 mg/dl

	Kappa FLK in mg/l	Lambda FLK in mg/l	Quotient	GFR1 in ml/min	Cystatin C in mg/l
Mittelwert:	57,0	50,6	1,1	15,0	3,44
Median:	51,4	43,2	1,2	15,4	3,35
Standardabw.:	25,2	20,9	0,2	3,7	0,70
Minimum:	17,5	18,4	0,7	9,7	1,80
Maximum:	103,0	99,3	1,6	21,5	4,90

Tabelle 6.11.: Kreatininwerte von 3,0 bis 5,9 mg/dl

• Gruppe 4: Kreatininwerte ab 6,0 mg/dl

	Kappa FLK in mg/l	Lambda FLK in mg/l	Quotient	GFR1 in ml/min	Cystatin C in mg/l
Mittelwert:	86,2	72,6	1,2	8,0	4,48
Median:	94,4	73,3	1,2	7,8	4,30
Standardabw.:	30,1	24,5	0,2	1,0	0,70
Minimum:	52,5	49,6	1,0	7,2	3,70
Maximum:	123,0	111,0	1,4	9,7	5,60

Tabelle 6.12.: Kreatininwerte ab 6,0 mg/dl

6. Ergebnisse

Zur Veranschaulichung der FLK der einzelnen Gruppen folgen Darstellungen der κ und λ FLK:

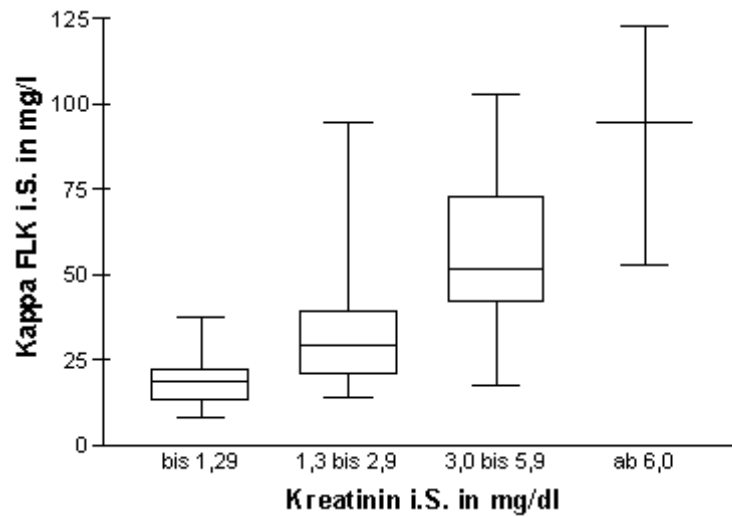


Abbildung 6.6.: Einteilung in Funktionsgruppen nach Serumkreatinin: Kappa FLK

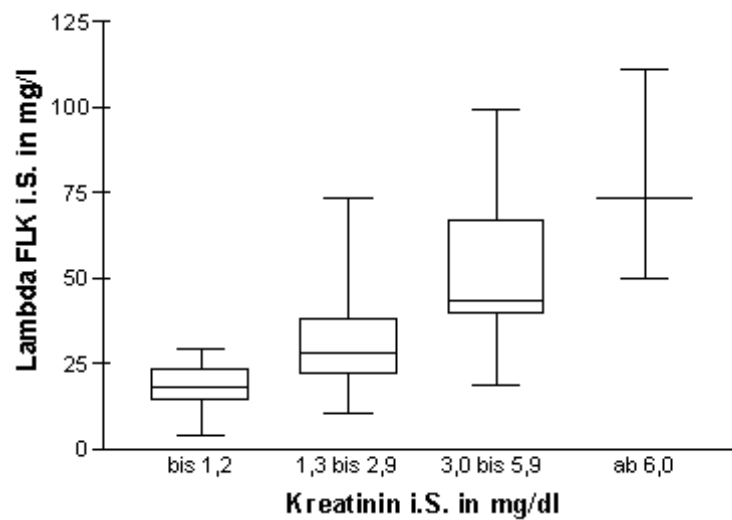


Abbildung 6.7.: Einteilung in Funktionsgruppen nach Serumkreatinin: Lambda FLK

6. Ergebnisse

• Vergleich der einzelnen Gruppen:

Beim Vergleich unterschieden sich alle Gruppen signifikant in der Höhe ihrer κ und λ FLK und den berechneten GFR1 (MDRD) und GFR2 (Cystatin C) mit $2p < 0,05$. Für die GFR ergaben sich jeweils $2p = 0,001$. Je höher die Kreatininwerte in der jeweiligen Gruppe, umso höher waren auch die FLK, mit den GFR verhielt es sich umgekehrt. Die beiden GFR werden in einem nachfolgenden Abschnitt verglichen.

Vergleich Gruppe	Kappa FLK	Lambda FLK
	2p	2p
1 mit 2	0,001	0,001
1 mit 3	0,001	0,001
1 mit 4	0,001	0,001
2 mit 3	0,001	0,001
2 mit 4	0,001	0,001
3 mit 4	0,040	0,037

Tabelle 6.13.: Vergleich der einzelnen Funktionsgruppen nach Kreatinin

GFR durch Cystatin C

Da Cystatin C kein Routinelaborparameter ist, gibt es dafür auch keine Bereiche ähnlich wie bei Kreatinin, die Aufschluss über die jeweiligen Bereiche der Nierenfunktion geben. Der Referenzbereich liegt zwischen 0,6 bis 1,2 mg/l. Eine Lösung bietet hier die berechnete GFR durch Cystatin C, da für die GFR fünf Stadien existieren, um die Funktionstüchtigkeit der Niere anzugeben. Die glomeruläre Filtrationsrate ist ein geeigneter Wert, um die aktuelle Leistungsfähigkeit der Niere zu bewerten. Sie gibt Aufschluss darüber, wieviel ml Blut pro Minute die Nieren in der Lage sind zu filtrieren. Anhand der errechneten GFR² ergeben sich die fünf Stadien[70] wie folgt:

Stadieneinteilung	GFR in ml/min	Nierenfunktion
Stadium 1	≥ 90	Nierenschädigung mit normaler GFR
Stadium 2	60 bis 89	Nierenschädigung mit leicht reduzierter GFR
Stadium 3	30 bis 59	mittelgradig eingeschränkte GFR
Stadium 4	16 bis 29	stark eingeschränkte GFR
Stadium 5	< 15	Nierenversagen

Tabelle 6.14.: Stadieneinteilung durch die GFR

²GFR2 = GFR durch Serumcystatin C

6. Ergebnisse

Anhand dieser Stadien wurden die 108 Patienten entsprechend ihrer errechneten GFR durch Cystatin C verteilt und weitere deskriptive Werte, einmal auf die GFR und anschließend auf Cystatin C und Kreatinin bezogen, berechnet:

Deskriptive Werte der berechneten GFR:

Stadium	GFR	Patienten		Mittelw.	Median	Standardabw.	Min.	Max.
	ml/min	n	%	GFR in ml/min				
1	≥ 90	4	3,7	112,8	102,4	23,0	99,2	147,2
2	60 bis 89	29	26,9	69,2	68,5	20,4	61,4	89,5
3	30 bis 59	36	33,3	45,4	45,4	8,0	33,0	58,9
4	16 bis 29	26	24,1	20,7	21,1	3,6	15,9	29,7
5	< 15	13	12,0	12,6	12,3	1,9	8,8	14,8

Tabelle 6.15.: Einteilung nach GFR: deskriptive Werte für GFR2

Anhand der GFR erfolgte hier die Zuordnung der Cystatin C-Werte:

Stadium	GFR	Patienten		Mittelw.	Median	Standardabw.	Min.	Max.
	ml/min	n	%	Cystatin C in mg/l				
1	≥ 90	4	3,7	0,76	0,80	0,14	0,60	0,82
2	60 bis 89	29	26,9	1,10	1,04	0,37	0,89	1,20
3	30 bis 59	36	33,3	1,56	1,53	0,22	1,24	1,96
4	16 bis 29	26	24,1	2,90	2,80	0,38	2,13	3,50
5	< 15	13	12,0	4,27	4,30	0,55	3,70	5,60

Tabelle 6.16.: Einteilung nach GFR: Werte für Serumcystatin C

Hier nun die einzelnen Stadien mit ihren κ und λ FLK sowie den dazugehörigen Serumkreatinin- und Cystatin C-Werten.

• Stadium 1:

	Kappa FLK in mg/l	Lambda FLK in mg/l	Quotient	Kreatinin in mg/dl	Cystatin C in mg/l
Mittelwert:	15,6	15,9	0,98	0,71	0,76
Median:	13,6	14,6	0,96	0,66	0,80
Standardabw.:	5,2	5,4	0,07	0,14	0,10
Minimum:	12,0	11,0	0,92	0,61	0,60
Maximum:	23,1	23,3	1,09	0,92	0,82

Tabelle 6.17.: FLK für GFR2 ≥ 90 ml/min

6. Ergebnisse

• Stadium 2:

	Kappa FLK in mg/l	Lambda FLK in mg/l	Quotient	Kreatinin in mg/dl	Cystatin C in mg/l
Mittelwert:	18,2	17,3	1,10	1,01	1,10
Median:	18,3	16,1	1,04	0,92	1,10
Standardabw.:	7,1	5,6	0,37	0,25	0,10
Minimum:	12,9	4,0	0,54	0,61	0,89
Maximum:	18,3	27,4	2,36	1,58	1,20

Tabelle 6.18.: FLK für GFR2 von 60 bis 89 ml/min

• Stadium 3:

	Kappa FLK in mg/l	Lambda FLK in mg/l	Quotient	Kreatinin in mg/dl	Cystatin C in mg/l
Mittelwert:	27,3	26,0	1,09	1,56	1,56
Median:	23,9	24,4	1,02	1,44	1,53
Standardabw.:	14,7	11,0	0,35	0,63	0,22
Minimum:	12,9	10,2	0,63	0,68	1,24
Maximum:	94,6	57,3	2,00	3,78	1,96

Tabelle 6.19.: FLK für GFR2 von 30 bis 59 ml/min

• Stadium 4:

	Kappa FLK in mg/l	Lambda FLK in mg/l	Quotient	Kreatinin in mg/dl	Cystatin C in mg/l
Mittelwert:	44,7	39,4	1,16	2,78	2,90
Median:	41,9	38,7	1,16	2,57	2,80
Standardabw.:	16,5	14,0	0,25	1,16	0,38
Minimum:	13,7	10,6	0,68	0,78	2,13
Maximum:	85,5	73,6	1,63	5,96	3,50

Tabelle 6.20.: FLK für GFR2 von 16 bis 29 ml/min

6. Ergebnisse

• Stadium 5:

	Kappa FLK in mg/l	Lambda FLK in mg/l	Quotient	Kreatinin in mg/dl	Cystatin C in mg/l
Mittelwert:	77,1	65,8	1,16	5,23	4,27
Median:	81,3	69,5	1,17	5,08	4,30
Standardabw.:	28,9	23,6	0,14	1,77	0,55
Minimum:	26,6	27,5	0,97	2,40	3,70
Maximum:	123,0	111,0	1,42	8,24	5,60

Tabelle 6.21.: FLK für GFR2 < 15 ml/min

Zusammenfassend hier eine graphische Darstellung, anhand derer die einzelnen Stadien mit ihren FLK nachzuvollziehen sind:

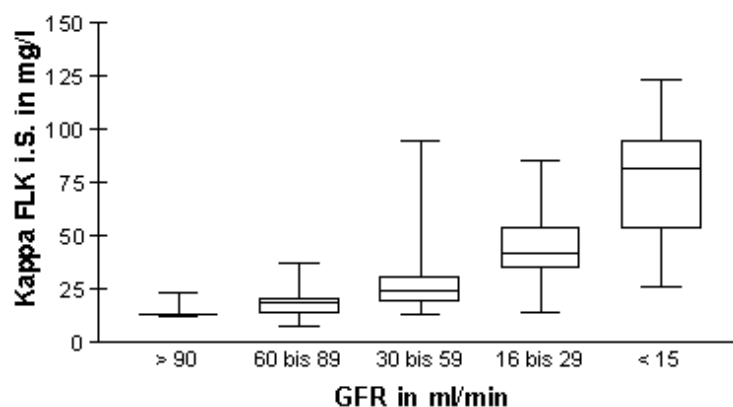


Abbildung 6.8.: Kappa FLK der Stadien nach GFR

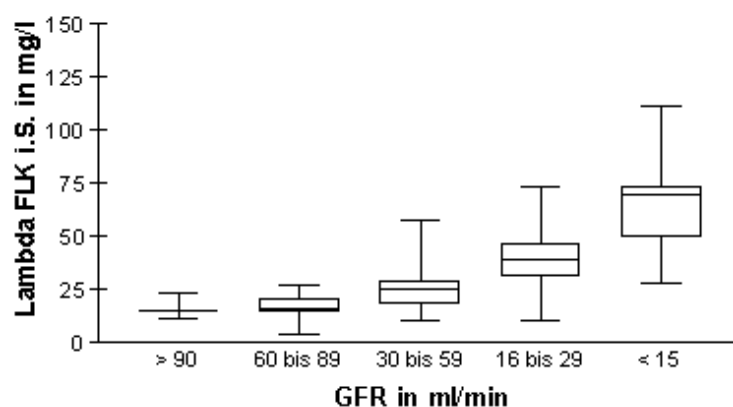


Abbildung 6.9.: Lambda FLK der Stadien nach GFR

6. Ergebnisse

• Vergleich der einzelnen Gruppen:

Beim Vergleich der einzelnen Gruppen war zwischen den ersten beiden kein Unterschied festzustellen $2p > 0,05$, wobei anzumerken ist, dass sich in der ersten Gruppe nur vier Patienten befanden. Alle weiteren Gruppen unterscheiden sich signifikant mit $2p < 0,05$.

Vergleich Gruppe	Kappa FLK	Lambda FLK
	2p	2p
1 mit 2	0,54	0,61
1 mit 3	0,01	0,04
1 mit 4	0,001	0,001
1 mit 5	0,001	0,001
2 mit 3	0,001	0,001
2 mit 4	0,001	0,001
2 mit 5	0,001	0,001
3 mit 4	0,001	0,001
3 mit 5	0,001	0,001
4 mit 5	0,001	0,001

Tabelle 6.22.: Vergleich der einzelnen Funktionsgruppen nach GFR2

6.1.3. Einteilung der Patienten nach Diagnosen

Anhand der im Krankenblatt vermerkten nephrologischen Diagnosen erfolgte die Zuordnung der 108 Teilnehmer in unterschiedliche Gruppen. Die Patienten hatten sowohl normale Nierenparameter als auch erhöhte Werte. Es ist anzumerken, dass Patienten mit Diabetes mellitus in anderen Gruppen erneut auftauchen. Insgesamt hatten 34 Patienten die Einzeldiagnose Diabetes mellitus. Folgende Diagnosen waren zu erheben:

Diagnose	Anzahl Patienten	Patienten in %
Diabetes mellitus	45	41,6
Nephrosklerose	20	18,5
Nierentransplantation	19	17,6
Einzelniere	13	12,0
Nephropathie	12	11,1
Vaskulitis	6	5,6
Zystische Nierenerkrankung	4	3,7

Tabelle 6.23.: Diagnosen der nephrologischen Patienten

6. Ergebnisse

Bei der Unternehmung, alle Gruppen hinsichtlich der Höhe ihrer FLK zu vergleichen, konnte kein Unterschied festgestellt werden. Außer den Diagnosen Diabetes mellitus, Einzelniere und Nierentransplantation sind die meisten anderen genannten Diagnosen nur durch eine Nierenbiopsie zu bestätigen, was bei den wenigsten Patienten durchgeführt und die Diagnose aufgrund klinischer und labortechnischer Parameter gestellt wurde. Möglicherweise ist deshalb die Zuverlässigkeit der Diagnosen für einen Korrelationstest nicht gegeben. Jedoch sind die Diagnosen Diabetes mellitus, Nierentransplantation und Einzelniere eindeutig fassbar. Aufgrund dieser Tatsache wurden Untergruppen gebildet, die sich wie folgt zusammensetzen.

1. Patienten mit und ohne Diabetes mellitus

In diesem Fall wurden alle 108 Patienten einbezogen. Es erfolgte die Gegenüberstellung der Patienten hinsichtlich der Höhe der Leichtketten bezogen auf das Vorhandensein der Diagnose Diabetes mellitus.

2. Patienten mit nur einer Niere aufgrund Transplantation oder bestehender Einzelniere

Diese Anforderung traf auf insgesamt 32 Patienten der 108 zu. Patienten mit Transplantationsniere wurden mit solchen verglichen, die noch eine eigene Nieren besitzen und die Leichtketten miteinander verglichen.

Diabetes mellitus

Hier findet der Vergleich von κ und λ FLK zwischen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus statt. Insgesamt 45 der 108 Patienten hatten die Diagnose Diabetes, die anderen 63 nicht. Aufgrund der geringen Anzahl an Diabetikern des Typ 1 ($n = 4$) gab es keine Unterscheidung in Typ 1 und 2.

• Patienten mit Diabetes mellitus:

	Kappa FLK in mg/l	Lambda FLK in mg/l	Quotient	Kreatinin in mg/dl	Cystatin C in mg/l
Mittelwert:	35,4	31,3	1,2	1,8	2,0
Median:	28,2	25,8	1,1	1,2	1,6
Standardabw.:	24,9	20,2	0,3	1,3	1,1
Minimum:	9,4	4,0	0,6	0,6	0,6
Maximum:	103,0	99,3	2,4	6,0	4,9

Tabelle 6.24.: Patienten mit Diabetes mellitus

6. Ergebnisse

- Patienten ohne Diabetes mellitus:

	Kappa FLK in mg/l	Lambda FLK in mg/l	Quotient	Kreatinin in mg/dl	Cystatin C in mg/l
Mittelwert:	34,1	31,3	1,1	2,4	2,1
Median:	25,2	26,9	1,0	1,7	1,5
Standardabw.:	24,1	19,5	0,3	1,8	1,2
Minimum:	8,1	9,6	0,5	0,6	0,8
Maximum:	123,0	111,0	2,0	8,2	5,6

Tabelle 6.25.: Patienten ohne Diabetes mellitus

Bei einem Vergleich dieser zwei Gruppen nach dem Mann-Whitney-Test konnte kein Unterschied festgestellt werden.

Einnierigkeit

In die Gruppe der Einnierigen fielen Patienten, die aufgrund einer kongenitalen Anlagestörung, einer Lebendnierenspende, des Verlustes einer Niere durch z.B. eine Tumornephrektomie oder Nierentransplantation nach komplettem Nierenversagen nur noch eine mehr oder weniger funktionsfähige Niere aufwiesen. Insgesamt gab es 32 Patienten, auf die diese Konstellation zutraf. Von den 32 Patienten hatten 19 Patienten eine Nierentransplantation hinter sich und nahmen immunsuppressive Medikamente, die meisten von ihnen Cyclosporin A. Die anderen 13 Patienten waren noch im Besitz ihrer eigenen Niere. Ziel war es festzustellen, ob die Patienten mit eigener Niere gegenüber den transplantierten Patienten niedrigere Leichtketten aufweisen oder nicht. Bei einem Vergleich von Einzelnierepatienten und Nierentransplantationspatienten war die Höhe der Freien Leichtketten betreffend kein Unterschied gegeben.

6. Ergebnisse

- Einzelnierenpatienten mit Eigenniere:

	Kappa FLK in mg/l	Lambda FLK in mg/l	Quotient	Kreatinin in mg/dl	Cystatin C in mg/l
Mittelwert:	27,2	25,3	1,1	1,7	1,6
Median:	20,4	22,3	1,0	1,5	1,3
Standardabw.:	17,3	15,4	0,4	0,9	0,7
Minimum:	12,9	10,2	0,7	0,6	0,8
Maximum:	70,6	70,6	3,0	3,2	3,0

Tabelle 6.26.: Patienten mit Eigenniere

- Patienten nach Nierentransplantation:

	Kappa FLK in mg/l	Lambda FLK in mg/l	Quotient	Kreatinin in mg/dl	Cystatin C in mg/l
Mittelwert:	30,1	28,9	1,1	1,9	2,1
Median:	25,2	27,3	1,0	1,7	1,8
Standardabw.:	19,7	19,4	0,2	1,1	1,0
Minimum:	13,7	10,6	0,7	0,68	1,1
Maximum:	103,0	99,3	1,66	4,0	3,9

Tabelle 6.27.: Einzelnierenpatienten nach Nierentransplantation

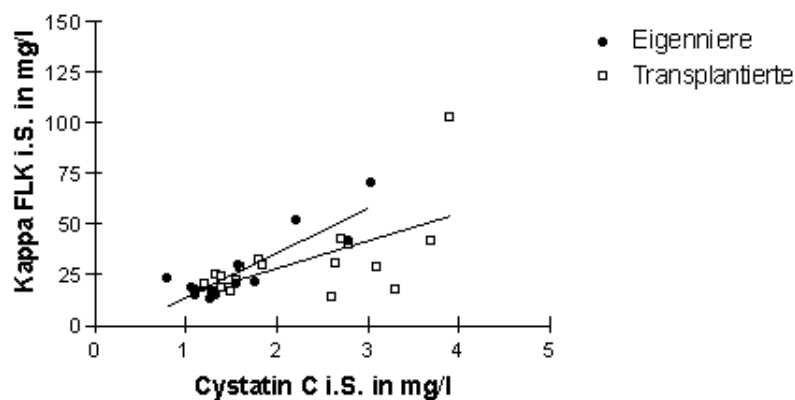


Abbildung 6.10.: Einzelnierenpatienten Kappa FLK

6. Ergebnisse

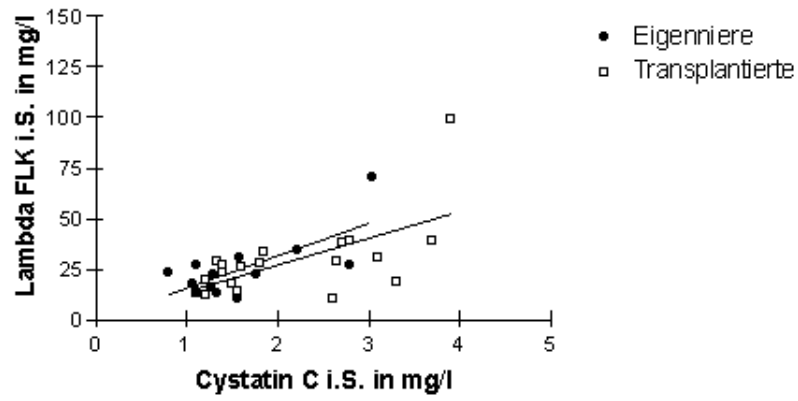


Abbildung 6.11.: Einzelnierenpatienten Lambda FLK

6.2. Patienten mit anderen Diagnosen

Diese Gruppe von Patienten ($n = 13$) wurde für einen Vergleich mit den Nierenpatienten herangezogen. Sie alle hatten normale Serumkreatininwerte unter 1,29 mg/dl und normale Serumcystatin C-Werte unter 1,20 mg/l. Da auch ein Teil der 108 nephrologischen Patienten normale Nierenparameter aufwies, wurden die Patienten mit anderen Diagnosen als eigene Entität betrachtet und ihre FLK als Funktionsgruppe der Kreatinineinteilung aufgelistet und in der Graphik den anderen Gruppen gegenübergestellt. Bei einem Vergleich dieser Gruppe mit der ersten Gruppe der nichtdialysepflichtigen Patienten mit normalen Kreatininwerten zeigte sich, dass ein signifikanter Unterschied bezüglich der κ FLK mit $2p = 0,045$ bestand, für die λ FLK war dieser mit $2p = 0,081$ nicht nachweisbar. Auf der Graphik ist jedoch ein Trend erkennbar. Zusätzlich zeigten sich signifikante Unterschiede dieser Gruppen bei Cystatin C und dessen GFR2 mit $2p = 0,001$ sowie Harnstoff mit $2p = 0,005$.

Häufigkeiten der Patienten mit anderen Diagnosen:

	Kappa FLK in mg/l	Lambda FLK in mg/l	Quotient	Kreatinin in mg/dl	Cystatin C in mg/l
Mittelwert:	15,1	14,9	1,1	0,9	0,9
Median:	13,9	14,6	1,1	0,9	0,9
Standardabw.:	5,5	5,1	0,4	0,2	0,2
Minimum:	8,4	4,0	0,6	0,5	0,6
Maximum:	26,8	23,8	2,2	1,2	1,2

Tabelle 6.28.: Kappa und Lambda FLK der Patienten mit anderen Diagnosen

6. Ergebnisse

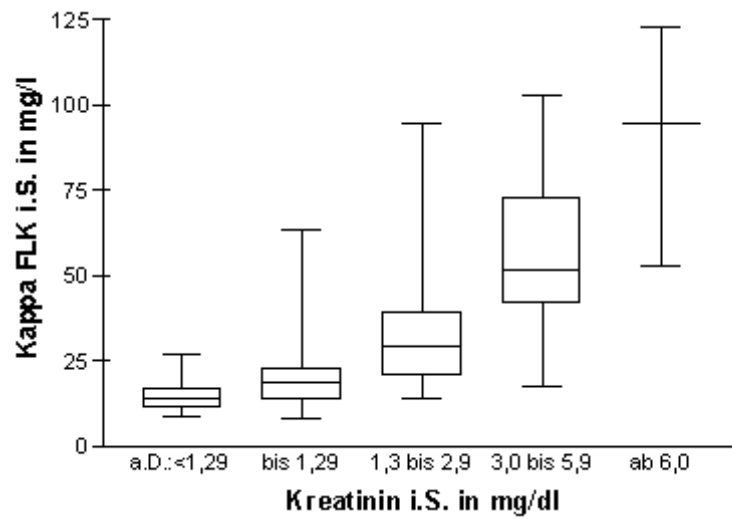


Abbildung 6.12.: Vergleich Kappa FLK von Patienten mit anderen und nephrologischen Diagnosen (a.D. = andere Diagnosen)

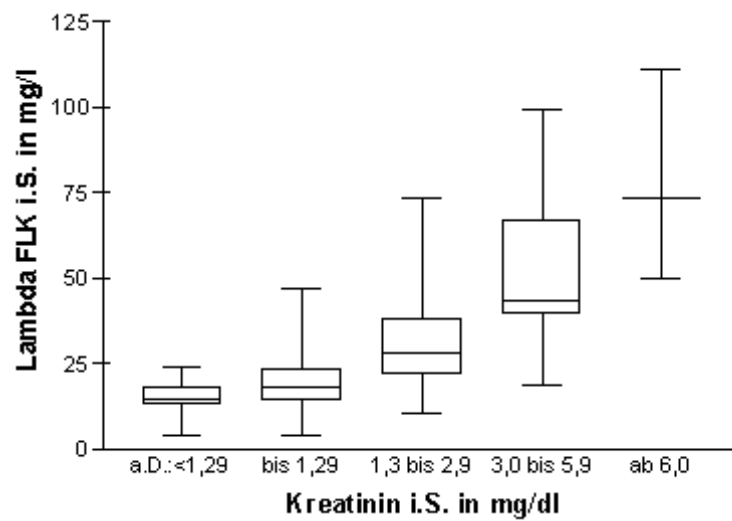


Abbildung 6.13.: Vergleich Lambda FLK von Patienten mit anderen und nephrologischen Diagnosen (a.D. = andere Diagnosen)

6.3. Dialysepatienten

Die 55 Dialysepatienten lassen sich in drei Gruppen untergliedern: Tagdialyse, Nachtdialyse und Dialysepatienten mit/ ohne Restharnproduktion. Zunächst werden die Werte der Tag- und Nachtdialyse getrennt untersucht, ausgewertet und dargestellt, um sie anschließend miteinander zu vergleichen. Die Patienten mit/ ohne Restausscheidung werden separat behandelt.

1. Tag- und Nachtdialyse

Bei den Tag- als auch den Nachtdialysepatienten wurde Blutserum sowohl vor, als auch nach der Dialyse abgenommen und auf verschiedene Parameter untersucht. Dargestellt in Tabellenform werden die absoluten Werte vor und nach der Dialyse und die Reduktion dieser Parameter in Prozent. Anhand der Ergebnisse der statistischen Tests wird beurteilt, ob die Änderung durch die Dialyse als signifikant einzustufen ist oder nicht. Folgende Parametergruppen sind Bestandteil der Auswertung und werden jeweils in den Unterkapiteln der einzelnen Dialysegruppen besprochen:

- **Freie Leichtketten:**

Hier werden die Veränderungen der Kappa und Lambda FLK in Patientenseren durch die Dialyse und der Quotient von Lambda zu Kappa dargestellt und quantifiziert.

- **Harnpflichtige Substanzen:**

Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure als Parameter der Nierenfunktion und deren Elimination durch die Dialyse wird hier beschrieben.

- **Kleinmolekulare Proteine:**

An kleinmolekularen Proteinen unter 50 kD sollen Cystatin C, β_2 -Mikroglobulin, α_1 -Mikroglobulin und das Retinol-bindende Protein näher beleuchtet und ihre Veränderung durch die Dialyse veranschaulicht werden.

Da Patienten bei der Dialyse in der Regel einen Flüssigkeitsentzug erfahren wird das Blut konzentrierter. Deshalb sind die ermittelten postdialytischen Parameter zunächst als falsch erhöht einzustufen. Um dem entgegenzuwirken, erfolgte eine Anpassung dieser Werte durch einen Korrekturfaktor. Zur Berechnung dieses Faktors wurde bei jedem Dialysepatienten zusätzlich der Hämatokrit (Erythrozyten in %), IgG sowie Albumin bestimmt. Da diese Substanzen wegen ihrer Molekülgröße nicht

6. Ergebnisse

ins Dialysat gelangen und zurückgehalten werden, also nicht verloren gehen, eignen sie sich, um einen Faktor zu ermitteln, der die postdialytischen Werte angemessen herunterkorrigiert.

• Berechnung des Korrekturfaktors γ :

$$\gamma = \frac{1}{3} \left(\frac{IgG\ v}{IgG\ n} + \frac{Hämatokrit\ v}{Hämatokrit\ n} + \frac{Albumin\ v}{Albumin\ n} \right)$$

v = vor Hämodialyse

n = nach Hämodialyse

Die nach der Dialyse bestimmten Werte wurden mit dem Korrekturfaktor multipliziert, der sich für jeden Patienten aufgrund individueller Gegebenheiten wie Gewichtsverlust, Blutfluss, Dialysemembran und Dialysedauer anders ergab. Bei den 15 Tagdialysepatienten betrug der Verdünnungsfaktor im Schnitt $0,97 \pm 0,08$, bei den 11 Nachtdialysepatienten belief er sich auf $0,93 \pm 0,10$.

2. Dialysepatienten mit/ ohne Restausscheidung

Bei der letzten Gruppe der Dialysepatienten, die in Ausscheider und Nichtausscheider aufgeteilt wurde, geschah die Blutabnahme nur vor der Dialyse. Gemessene Parameter waren hier: Kappa und Lambda FLK, Cystatin C, Kreatinin, Harnstoff, Retinolbindendes Protein, α_1 -Mikroglobulin, β_2 -Mikroglobulin, CRP und Leukozyten. Die Patienten dieser Gruppe, die eine Restausscheidung von über 500 ml pro Tag aufwiesen, gaben außerdem noch eine Urinprobe vor der Nierenersatztherapie ab, die einer Urineiweißdifferenzierung unterzogen, und auf Kappa, Lambda FLK und Cystatin C untersucht wurde. Es fand ein Vergleich der 14 Patienten mit Restausscheidung mit den 15 Patienten statt, die keine Restausscheidung mehr hatten.

Graphische Darstellung der Ergebnisse:

Nach der tabellarischen Auflistung der Veränderung der einzelnen Parametergruppen folgen die Graphen jeweils als Boxplot und Liniendiagramm. Durch den Boxplot erschließen sich gleich der Median und die Quartile, die 50 % der Daten enthalten und die Box bilden sowie Minimum und Maximum. Anders dagegen das Liniendiagramm: Es veranschaulicht die Veränderung der Parameter für jeden einzelnen Patienten durch die Dialyse.

6. Ergebnisse

6.3.1. Korrelationen bei Dialysepatienten

Da Dialysepatienten aufgrund ihrer terminalen Niereninsuffizienz nicht mit den anderen Nierenpatienten gleichzusetzen sind, wurden auch hier Korrelationstestungen der FLK mit den anderen bestimmten Parametern durchgeführt.

In der Tabelle tauchen nur die Parameter auf, die mit den FLK nach Spearman korrelierten mit $2p < 0,05$, für die anderen traf das nicht zu.

	Kappa FLK		Lambda FLK	
	Rs	2p	Rs	2p
Kreatinin	0,38	0,004	0,31	0,021
Cystatin C:	0,49	0,001	0,48	0,001
GFR1 (MDRD)	-0,30	0,026	-0,33	0,015
GFR2 (Cystatin C)	-0,49	0,001	-0,48	0,001
Alpha-1-Mikroglobulin:	0,62	0,001	0,58	0,001
Beta-2-Mikroglobulin:	0,45	0,001	0,58	0,001
IgG:	0,30	0,028	0,38	0,005

Tabelle 6.29.: Korrelation der FLK bei Dialysepatienten

6.3.2. Tagdialyse

Reduktion und Molekulargewicht

Die Durchlässigkeit der Moleküle durch den Dialysator und somit ihre Elimination hängt zum einen von der Molekülgröße ab, zum anderen davon, ob die Moleküle im Plasma an andere Moleküle gekoppelt sind, wie das zum Beispiel bei α_1 -Mikroglobulin der Fall ist. Dies wiederum verhindert eine Elimination, obwohl das Molekül alleine durchlässig wäre. Hier noch ein Überblick über die Molekülgrößen der bestimmten Substanzen:

6. Ergebnisse

Molekülgröße in Dalton:

Harnstoff:	60 D
Kreatinin:	113 D
Harnsäure:	168 D
β_2 -Mikroglobulin:	13000 D
Cystatin C:	13300 D
Retinol-bindendes Protein:	21000 D
Kappa FLK:	22500 D
α_1 -Mikroglobulin:	26000 D
Lambda FLK:	45000 D
Albumin:	66500 D
IgG:	150000 D

Hier die Reduktion der einzelnen Substanzen durch die Tagdialyse:

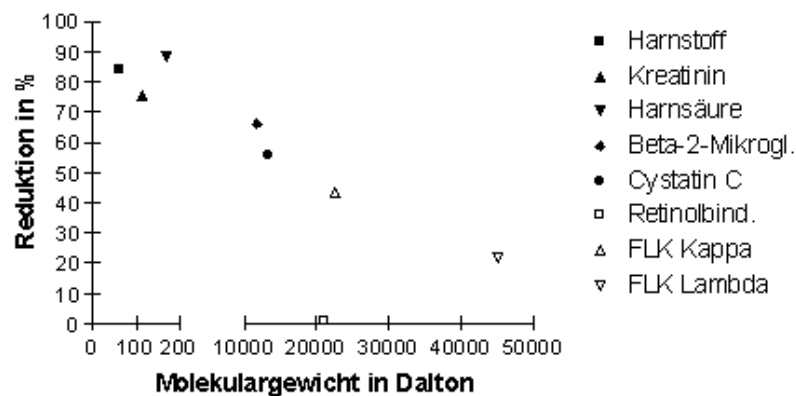


Abbildung 6.14.: Tagdialyse: Reduktion und Molekulargewicht

Aufgrund der Erhöhung von α_1 -Mikroglobulin durch die Dialyse und dessen Kopplung an Albumin im Serum, erscheint dieses Protein nicht auf der Abbildung.

6. Ergebnisse

Freie Leichtketten κ und λ

Bei allen 15 Patienten der Tagdialyse war ein Rückgang bei beiden Leichtkettentypen zu verzeichnen, Normwerte wurden nicht erreicht. Der statistische Test nach Wilcoxon zeigte eine signifikante Abnahme der FLK mit $2p = 0,001$.

- Freie Leichtketten κ :

Für Kappa FLK berechnete sich $2p = 0,001$.

	vorher in mg/l	nachher in mg/l	Reduktion in %
Mittelwert:	97,9	55,6	40,4
Median:	81,8	50,6	40,4
Standardabweichung:	45,7	19,1	10,6
Minimum:	48,2	26,2	19,7
Maximum:	214,0	89,9	58,0

Tabelle 6.30.: Tagdialyse: Signifikante Reduktion der Kappa FLK

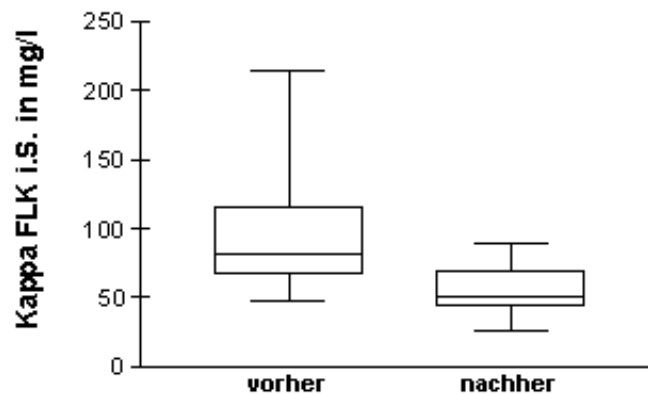


Abbildung 6.15.: Boxplot Tagdialyse: Kappa FLK vor und nach Dialyse

6. Ergebnisse

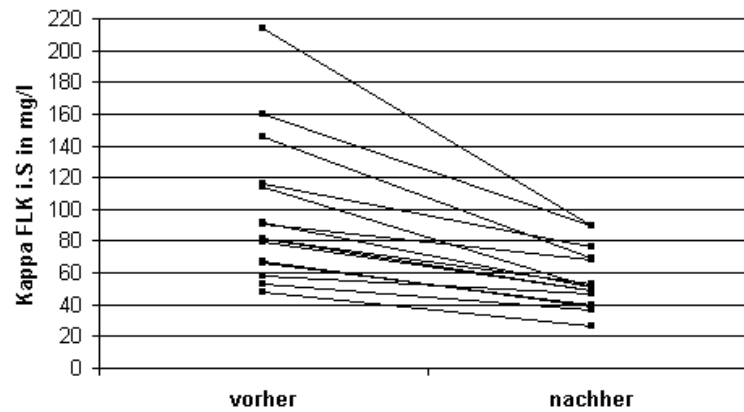


Abbildung 6.16.: Liniendiagramm Tagdialyse: Kappa FLK vor und nach Dialyse

- Freie Leichtketten λ :

Den signifikanten Rückgang der Lambda FLK bestätigte der Wilcoxonstest mit $2p = 0,001$.

	vorher	nachher	Reduktion
	in mg/l	in mg/l	in %
Mittelwert:	93,4	76,0	17,9
Median:	99,2	75,5	18,4
Standardabweichung:	37,3	29,5	4,9
Minimum:	36,2	31,9	7,9
Maximum:	165,0	134,0	28,8

Tabelle 6.31.: Tagdialyse: Signifikante Reduktion der Lambda FLK

6. Ergebnisse

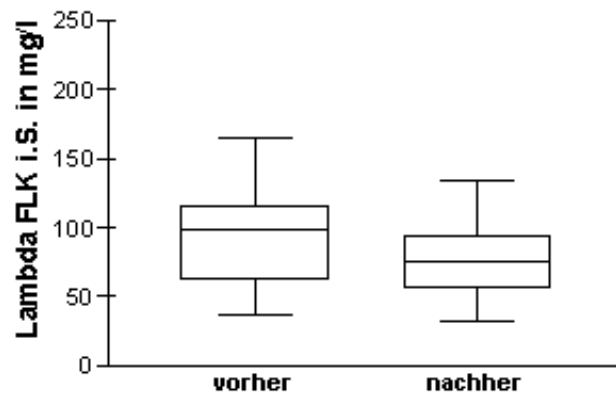


Abbildung 6.17.: Boxplot Tagdialyse: Lambda FLK vor und nach Dialyse

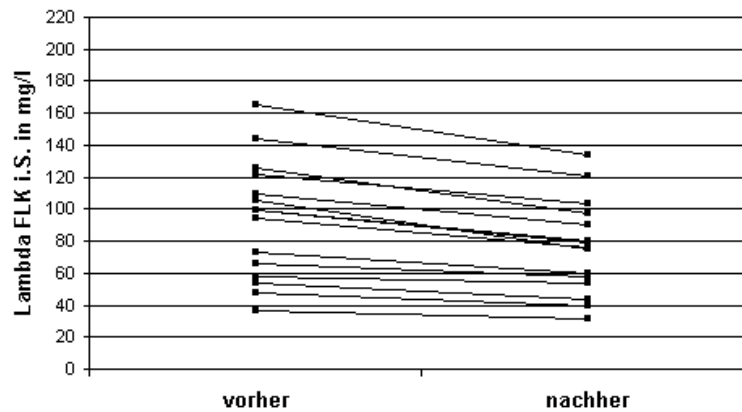


Abbildung 6.18.: Liniendiagramm Tagdialyse: Lambda FLK vor und nach Dialyse

- Quotient aus κ und λ :

Der Wilcoxontest ergab hier $2p = 0,001$. Aufgrund verschiedener Molekülgrößen der Kappa (22,5 kD) und Lambda FLK (45 kD) und dem daraus resultierenden Unterschied im Filtrationsverhalten beider FLK verkleinerte sich der Quotient aus Kappa und Lambda FLK.

6. Ergebnisse

	vorher	nachher	Reduktion in %
Mittelwert:	1,10	0,78	27,5
Median:	1,00	0,74	26,7
Standardabweichung:	0,36	0,22	10,1
Minimum:	0,48	0,36	12,0
Maximum:	1,95	1,18	48,7

Tabelle 6.32.: Tagdialyse: Quotient Kappa/Lambda vor und nach Dialyse

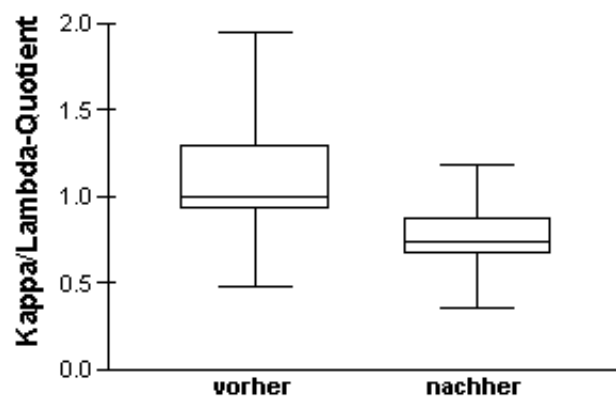


Abbildung 6.19.: Boxplot Tagdialyse: Quotient Kappa/Lambda vor und nach Dialyse

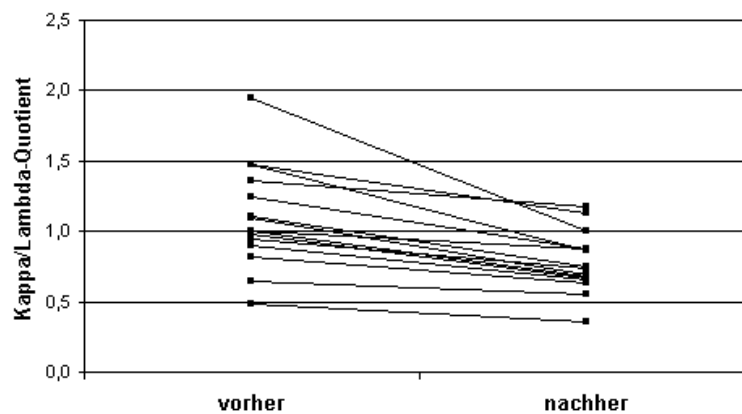


Abbildung 6.20.: Liniendiagramm Tagdialyse: Quotient Kappa/Lambda vor und nach Dialyse

6. Ergebnisse

Harnpflichtige Substanzen

Es konnten alle genannten und untersuchten harnpflichtigen Stoffe dem Körper um einen Großteil entzogen werden. Der Wilcoxon-Test belegt diese Aussage für alle drei Substanzen mit $2p = 0,001$. Da dieses Ergebnis bereits bekannt ist und dem Ziel der Dialyse entspricht, werden die Daten hier und in der Nachtdialyse nicht weiter veranschaulicht.

- Kreatinin:

	vorher in mg/dl	nachher in mg/dl	Reduktion in %
Mittelwert:	8,5	3,1	63,2
Median:	8,5	3,1	64,6
Standardabweichung:	1,7	0,9	6,6
Minimum:	5,8	2,0	52,2
Maximum:	10,8	4,8	75,6

Tabelle 6.33.: Tagdialyse: Signifikante Reduktion von Kreatinin

- Harnstoff:

	vorher in mg/dl	nachher in mg/dl	Reduktion in %
Mittelwert:	130,6	36,3	71,9
Median:	128,6	36,2	74,1
Standardabweichung:	28,2	10,2	6,6
Minimum:	89,0	21,0	60,8
Maximum:	183,0	59,0	83,8

Tabelle 6.34.: Tagdialyse: Signifikante Reduktion von Harnstoff

- Harnsäure:

	vorher in mg/dl	nachher in mg/dl	Reduktion in %
Mittelwert:	6,5	1,6	75,6
Median:	6,1	1,4	77,4
Standardabweichung:	1,4	0,6	5,5
Minimum:	4,2	0,9	65,8
Maximum:	10,3	3,2	86,8

Tabelle 6.35.: Tagdialyse: Signifikante Reduktion von Harnsäure

6. Ergebnisse

Kleinmolekulare Proteine

Sowohl Cystatin C als auch das β_2 -Mikroglobulin fielen bei den 15 Patienten ab. Hier ergab sich $2p = 0,001$ nach dem Wilcoxon-Test. α_1 -Mikroglobulin wurde nicht reduziert, sondern stieg mit einer Signifikanz von $2p = 0,006$ an. Das Retinol-bindende Protein blieb annähernd gleich, $2p > 0,05$ für den Wilcoxon-Test.

- Cystatin C:

Für die Abnahme von Cystatin C in der Dialyse ergab sich $2p = 0,001$.

	vorher in mg/l	nachher in mg/l	Reduktion in %
Mittelwert:	5,9	3,1	47,3
Median:	6,0	3,0	46,8
Standardabweichung:	0,6	0,5	6,7
Minimum:	4,7	2,3	35,4
Maximum:	7,3	4,1	62,4

Tabelle 6.36.: Tagdialyse: Signifikante Reduktion von Cystatin C

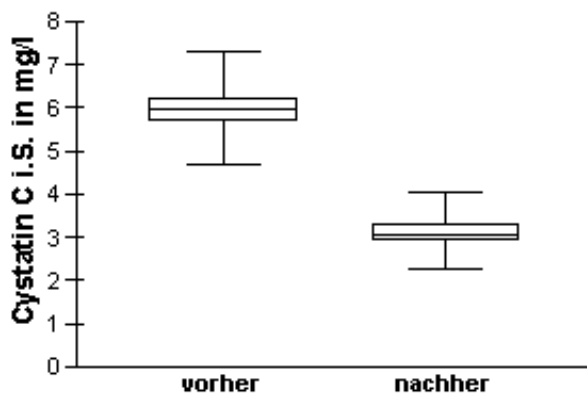


Abbildung 6.21.: Boxplot Tagdialyse: Cystatin C vor und nach Dialyse

6. Ergebnisse

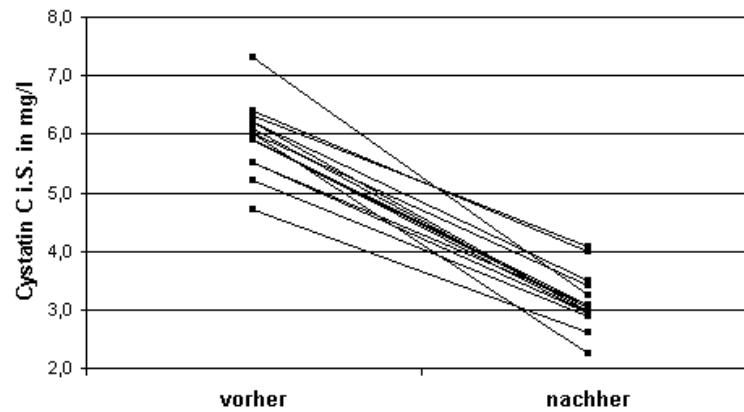


Abbildung 6.22.: Liniendiagramm Tagdialyse: Cystatin C vor und nach Dialyse

- β_2 -Mikroglobulin:

Auch hier war ein signifikanter Rückgang mit $2p = 0,001$ zu verzeichnen.

	vorher in mg/l	nachher in mg/l	Reduktion in %
Mittelwert:	25,5	11,7	53,7
Median:	24,4	11,5	57,0
Standardabweichung:	7,9	3,5	7,9
Minimum:	17,0	7,3	32,9
Maximum:	50,7	21,2	61,1

Tabelle 6.37.: Tagdialyse: Signifikante Reduktion von β_2 -Mikroglobulin

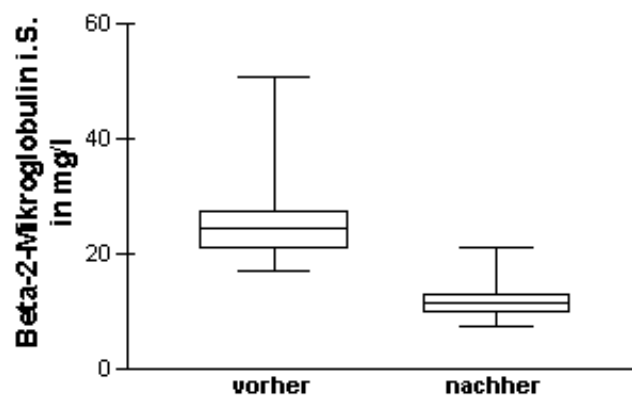


Abbildung 6.23.: Boxplot Tagdialyse: β_2 -Mikroglobulin vor und nach Dialyse

6. Ergebnisse

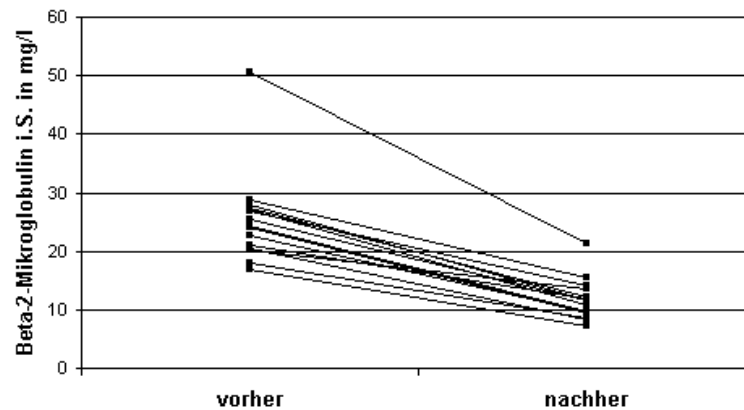


Abbildung 6.24.: Liniendiagramm Tagdialyse: β_2 -Mikroglobulin vor und nach Dialyse

- α_1 -Mikroglobulin:

α_1 -Mikroglobulin fiel in der Dialyse nicht ab, sondern stieg an. Dieses Verhalten konnte mit dem Wilcoxon-Test als signifikant mit $2p = 0,006$ bestätigt werden. In der folgenden Tabelle ergibt sich für das Minimum in Prozent eine negative Zahl. Das bedeutet, dass bei einem Patienten das α_1 -Mikroglobulin um 3,85 % zurückging.

	vorher	nachher	Erhöhung
	in mg/l	in mg/l	in %
Mittelwert:	327,5	338,2	3,3
Median:	316,0	326,2	2,3
Standardabweichung:	47,7	50,1	4,1
Minimum:	267,0	268,3	-3,85
Maximum:	416,0	433,2	11,2

Tabelle 6.38.: Tagdialyse: Erhöhung von α_1 -Mikroglobulin

6. Ergebnisse

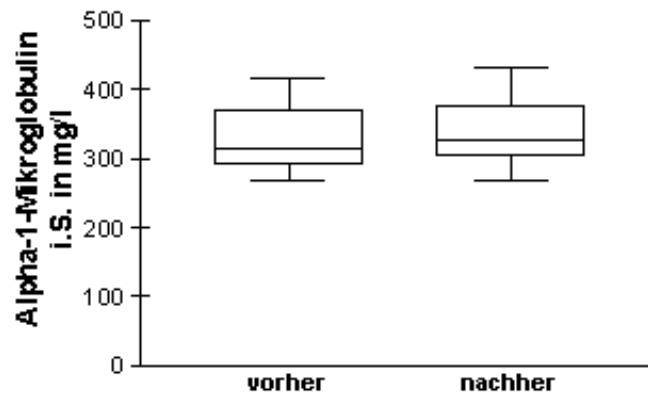


Abbildung 6.25.: Boxplot Tagdialyse: α_1 -Mikroglobulin vor und nach Dialyse

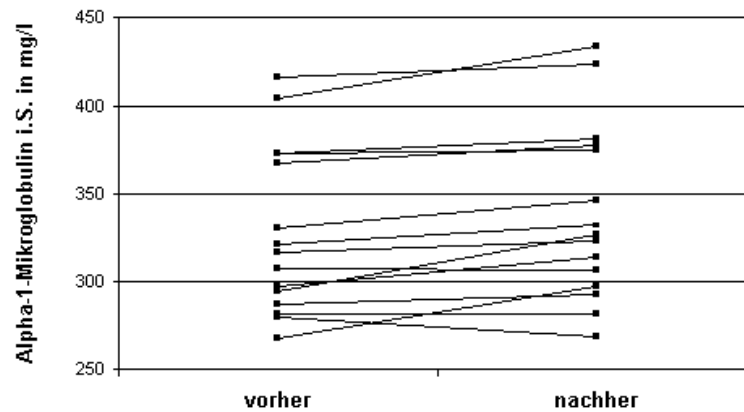


Abbildung 6.26.: Liniendiagramm Tagdialyse: α_1 -Mikroglobulin vor und nach Dialyse

- Retinol-bindendes Protein:

Hier ergab sich kein Unterschied zum Zustand vor der Dialyse. Es war nur eine leichte Reduktion zu verzeichnen, die sich als nicht signifikant herausstellte, nach dem Wilcoxonstest $2p > 0,05$. In der Tabelle erscheint für das Maximum in Prozent ein positiver Wert, da bei einem Patienten der postdialytische Wert um 14,31 % höher lag als der Ausgangswert.

6. Ergebnisse

	vorher in mg/dl	nachher in mg/dl	Reduktion in %
Mittelwert:	12,7	12,2	3,6
Median:	12,3	12,4	3,9
Standardabweichung:	2,4	2,2	7,4
Minimum:	8,7	7,5	13,9
Maximum:	17,5	15,5	+14,3

Tabelle 6.39.: Tagdialyse: Retinol-bindendes Protein vor und nach Dialyse

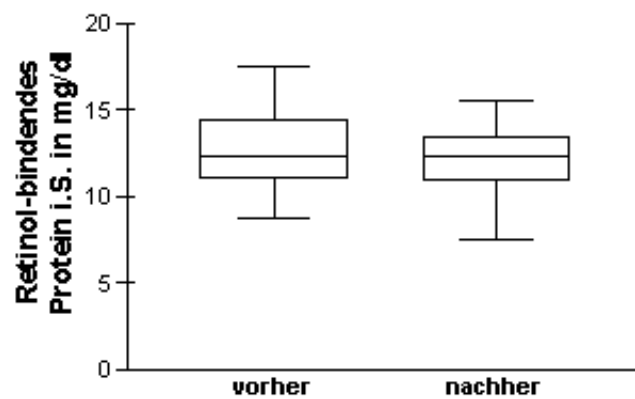


Abbildung 6.27.: Boxplot Tagdialyse: Retinol-bindendes Protein vor und nach Dialyse

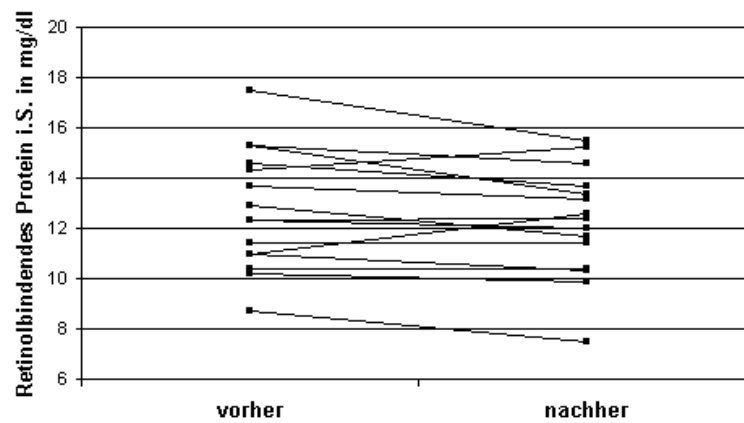


Abbildung 6.28.: Liniendiagramm Tagdialyse: Retinol-bindendes Protein vor und nach Dialyse

6.3.3. Nachtdialyse

Reduktion und Molekulargewicht

Die Durchlässigkeit der Moleküle durch den Dialysator und somit ihre Elimination hängt zum einen von der Molekülgröße ab, zum anderen davon, ob die Moleküle im Plasma an andere Moleküle gekoppelt sind, wie das zum Beispiel bei α_1 -Mikroglobulin der Fall ist. Hier noch ein Überblick über die Molekülgrößen der bestimmten Substanzen:

Molekülgrößen in Dalton:

Harnstoff:	60 D
Kreatinin:	113 D
Harnsäure:	168 D
β_2 -Mikroglobulin:	13000 D
Retinol-bindendes Protein:	21000 D
Kappa FLK:	22500 D
α_1 -Mikroglobulin:	26000 D
Lambda FLK:	45000 D
Albumin:	66500 D
IgG:	150000 D

Hier die Reduktion der einzelnen Substanzen durch die Nachtdialyse:

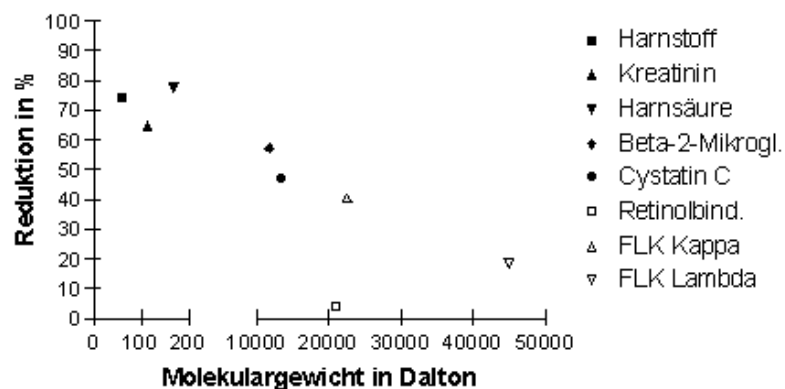


Abbildung 6.29.: Nachtdialyse: Reduktion und Molekularewicht

Aufgrund der Erhöhung von α_1 -Mikroglobulin durch die Dialyse und dessen Kopplung an Albumin im Serum, erscheint dieses Protein nicht auf der Abbildung.

6. Ergebnisse

Freie Leichtketten κ und λ

Wie bei den Patienten der Tagdialyse war hier ein Rückgang beider Leichtkettentypen das Ergebnis, für den Wilcoxon-Test ergab sich $2p = 0,003$. Normwerte erzielten diese 11 Patienten ebenfalls nicht.

- Freie Leichtketten κ :

für Kappa FLK ergab sich $2p = 0,003$.

	vorher in mg/l	nachher in mg/l	Reduktion in %
Mittelwert:	118,3	58,8	49,1
Median:	98,7	51,3	43,2
Standardabweichung:	65,6	34,4	16,8
Minimum:	45,5	12,0	30,2
Maximum:	288,0	139,2	87,2

Tabelle 6.40.: Nachtdialyse: Signifikante Reduktion der Kappa FLK

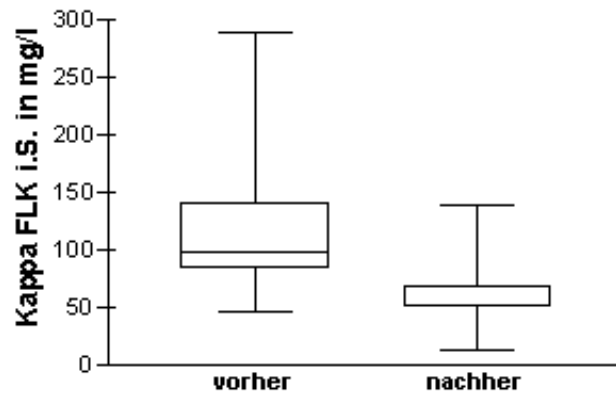


Abbildung 6.30.: Boxplot Nachtdialyse: Kappa FLK vor und nach Dialyse

6. Ergebnisse

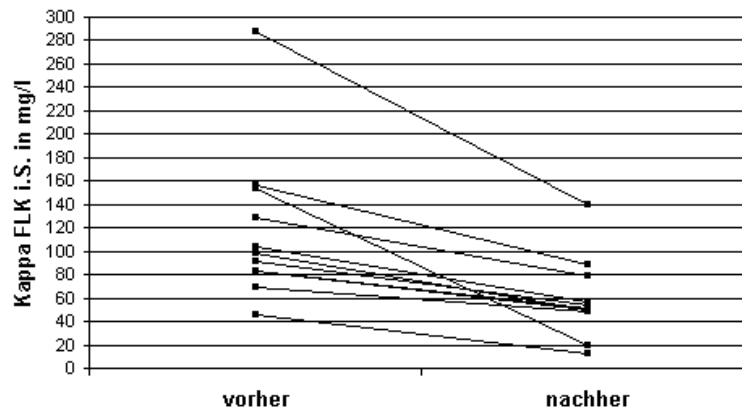


Abbildung 6.31.: Liniendiagramm Nachtdialyse: Kappa FLK vor und nach Dialyse

- Freie Leichtketten λ :

Im Wilcoxonstest erhielten die Lambda FLK $2p = 0,003$.

	vorher in mg/l	nachher in mg/l	Reduktion in %
Mittelwert:	116,4	80,6	31,2
Median:	98,9	76,4	21,7
Standardabweichung:	56,3	43,5	21,8
Minimum:	62,0	18,9	13,9
Maximum:	246,0	154,3	76,9

Tabelle 6.41.: Nachtdialyse: Signifikante Reduktion der Lambda FLK

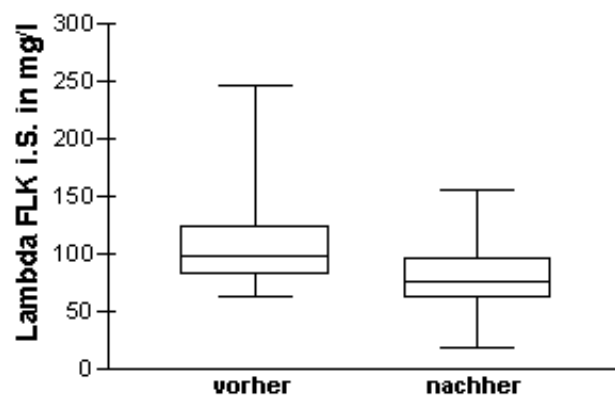


Abbildung 6.32.: Boxplot Nachtdialyse: Lambda FLK vor und nach Dialyse

6. Ergebnisse

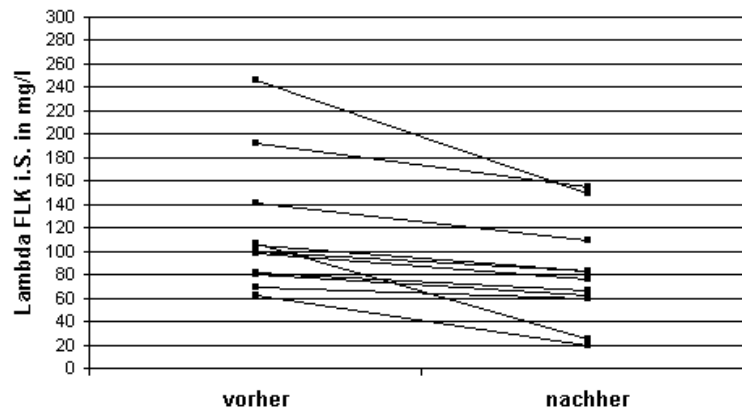


Abbildung 6.33.: Liniendiagramm Nachtdialyse: Lambda FLK vor und nach Dialyse

- Quotient aus κ und λ :

Wie bei der Tagdialyse kam es hier zu einer Verringerung des Quotienten, $2p = 0,003$.

	vorher	nachher	Reduktion in %
Mittelwert:	1,03	0,74	26,4
Median:	1,01	0,76	25,5
Standardabweichung:	0,28	0,14	11,3
Minimum:	0,63	0,52	6,4
Maximum:	1,50	0,94	44,8

Tabelle 6.42.: Nachtdialyse: Quotient Kappa/Lambda vor und nach Dialyse

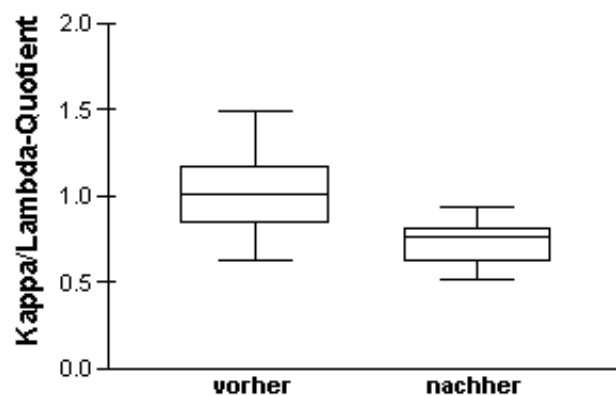


Abbildung 6.34.: Boxplot Nachtdialyse: Quotient Kappa/Lambda vor und nach Dialyse

6. Ergebnisse

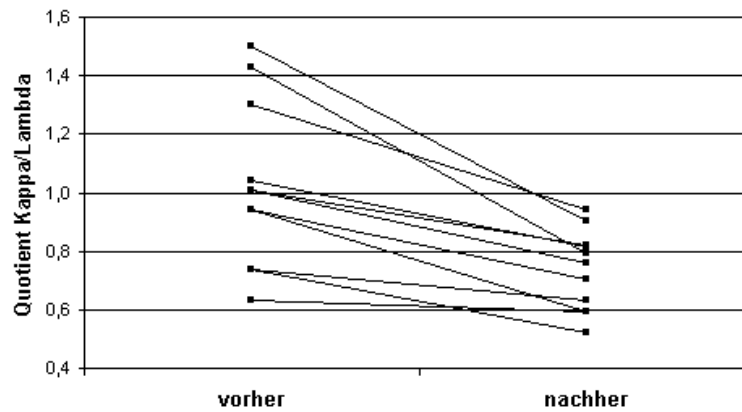


Abbildung 6.35.: Liniendiagramm Nachtdialyse: Quotient Kappa/Lambda vor und nach Dialyse

Harnpflichtige Substanzen

Alle harnpflichtigen Substanzen wurden reduziert mit $2p = 0,003$.

- Kreatinin:

	vorher	nachher	Reduktion
	in mg/dl	in mg/dl	in %
Mittelwert:	9,6	2,4	75,6
Median:	9,5	2,1	75,4
Standardabweichung:	2,4	1,0	5,9
Minimum:	6,6	1,3	63,1
Maximum:	15,0	4,2	83,6

Tabelle 6.43.: Nachtdialyse: Signifikante Reduktion von Kreatinin

6. Ergebnisse

- Harnstoff:

	vorher	nachher	Reduktion
	in mg/dl	in mg/dl	in %
Mittelwert:	140,0	21,1	85,1
Median:	130,0	18,8	84,0
Standardabweichung:	35,4	10,1	4,9
Minimum:	104,0	11,0	77,0
Maximum:	238,0	45,0	91,9

Tabelle 6.44.: Nachtdialyse: Signifikante Reduktion von Harnstoff

- Harnsäure:

	vorher	nachher	Reduktion
	in mg/dl	in mg/dl	in %
Mittelwert:	7,0	1,0	85,7
Median:	6,9	1,0	88,2
Standardabweichung:	1,1	0,3	5,2
Minimum:	5,7	0,6	73,9
Maximum:	8,5	1,8	90,9

Tabelle 6.45.: Nachtdialyse: Signifikante Reduktion von Harnsäure

Kleinmolekulare Proteine

Hier verhielt es sich wie bei der Tagdialyse. Cystatin C und β_2 -Mikroglobulin fielen entsprechend ab mit $2p = 0,003$. α_1 -Mikroglobulin stieg an mit $2p = 0,006$, Retinol-bindendes Protein veränderte sich nicht signifikant mit $2p = 0,05$.

- Cystatin C:

Cystatin ging während der Dialyse zurück, was der Wilcoxonstest mit $2p = 0,003$ verdeutlichte.

6. Ergebnisse

	vorher in mg/l	nachher in mg/l	Reduktion in %
Mittelwert:	6,5	2,5	60,6
Median:	7,0	2,9	55,9
Standardabweichung:	1,2	1,1	17,1
Minimum:	3,8	0,3	40,2
Maximum:	7,7	3,4	94,7

Tabelle 6.46.: Nachtdialyse: Signifikante Reduktion von Cystatin C

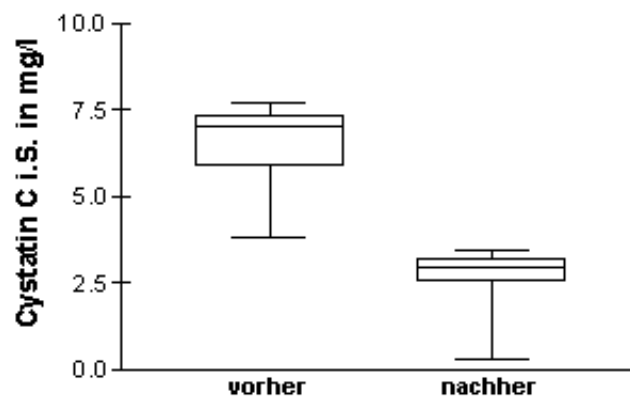


Abbildung 6.36.: Boxplot Nachtdialyse: Cystatin C vor und nach Dialyse

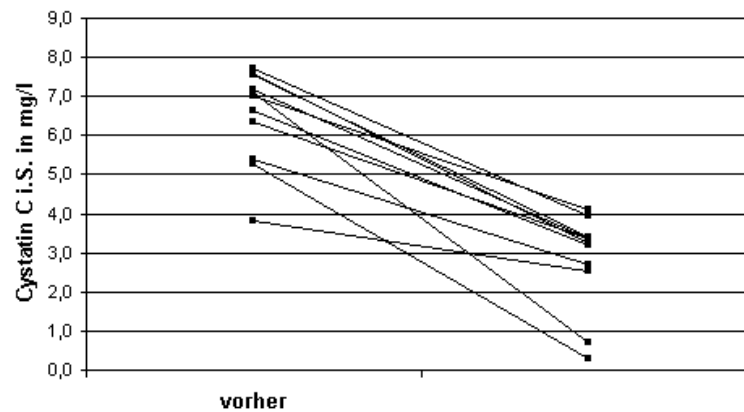


Abbildung 6.37.: Liniendiagramm Nachtdialyse: Cystatin C vor und nach Dialyse

6. Ergebnisse

- β_2 -Mikroglobulin:

β_2 -Mikroglobulin fiel ebenfalls ab mit $2p = 0,003$.

	vorher in mg/l	nachher in mg/l	Reduktion in %
Mittelwert:	24,9	8,5	65,7
Median:	25,3	8,7	66,0
Standardabweichung:	7,75	2,8	6,7
Minimum:	12,4	3,3	54,7
Maximum:	37,0	12,4	77,4

Tabelle 6.47.: Nachtdialyse: Signifikante Reduktion von β_2 -Mikroglobulin

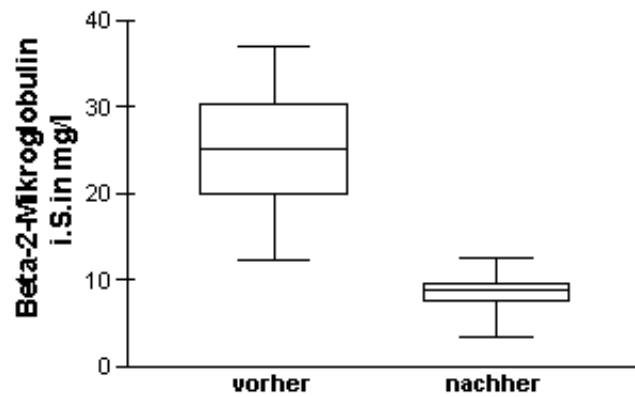


Abbildung 6.38.: Boxplot Nachtdialyse: β_2 -Mikroglobulin vor und nach Dialyse

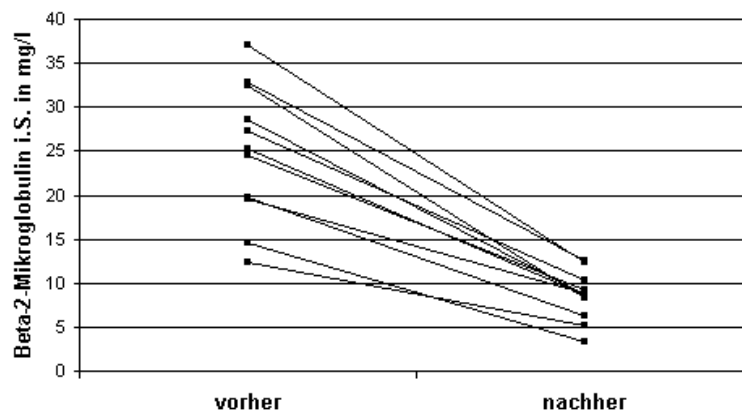


Abbildung 6.39.: Liniendiagramm Nachtdialyse: β_2 -Mikroglobulin vor und nach Dialyse

6. Ergebnisse

- α_1 -Mikroglobulin:

Die Werte von α_1 -Mikroglobulin sanken nicht durch die Dialyse, sondern fielen danach höher aus als vorher mit $2p = 0,006$ im Wilcoxon-Test. Auch hier gab es wie in der Tagdialyse einen negativen Wert in der Tabelle. Der betreffende Patient reduzierte seinen Wert um 4,83 % in der Dialyse.

	vorher in mg/l	nachher in mg/l	Erhöhung in %
Mittelwert:	344,1	383,1	10,7
Median:	338,0	362,2	11,6
Standardabweichung:	64,0	87,3	7,8
Minimum:	252,0	266,5	-4,83
Maximum:	437,0	520,8	21,8

Tabelle 6.48.: Nachtdialyse: Erhöhung von α_2 -Mikroglobulin

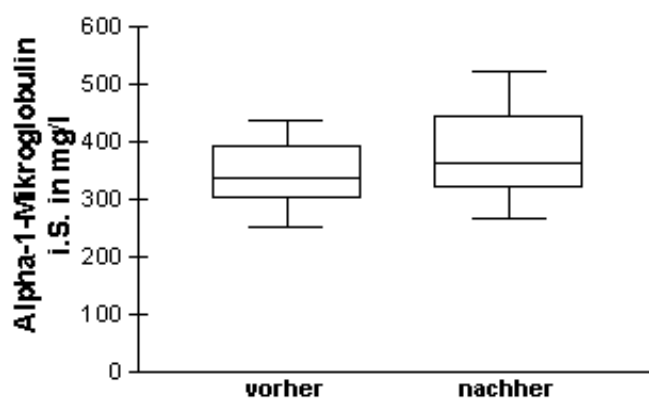


Abbildung 6.40.: Boxplot Nachtdialyse: α_2 -Mikroglobulin vor und nach Dialyse

6. Ergebnisse

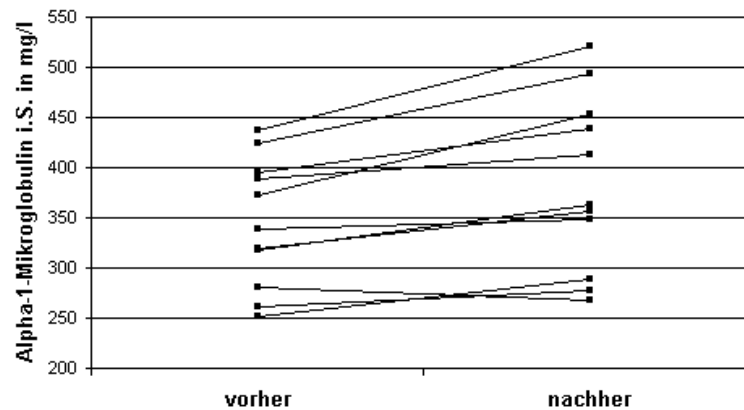


Abbildung 6.41.: Liniendiagramm Nachtdialyse: α_1 -Mikroglobulin vor und nach Dialyse

- Retinol-bindendes Protein:

Für das Retinol-bindende Protein ergab sich aufgrund der geringen Änderungen in der Dialyse $2p > 0,05$. Man kann in diesem Fall nicht von einer geringen Reduktion sprechen, der allgemeine Trend ist nicht ganz eindeutig. Analog zur Tagdialyse wurde von einer Reduktion ausgegangen, was sich in der Tabelle widerspiegelt.

	vorher	nachher	Reduktion
	in mg/dl	in mg/dl	in %
Mittelwert:	14,7	14,6	0,9
Median:	13,6	14,0	+1,0
Standardabweichung:	3,2	3,3	5,6
Minimum:	9,1	9,7	8,6
Maximum:	18,9	19,5	+6,9

Tabelle 6.49.: Nachtdialyse: Retinol-bindendes Protein vor und nach Dialyse

6. Ergebnisse

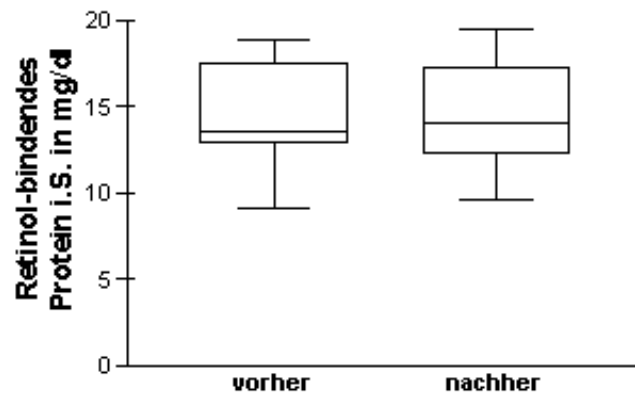


Abbildung 6.42.: Boxplot Nachtdialyse: Retinol-bindendes Protein vor und nach Dialyse

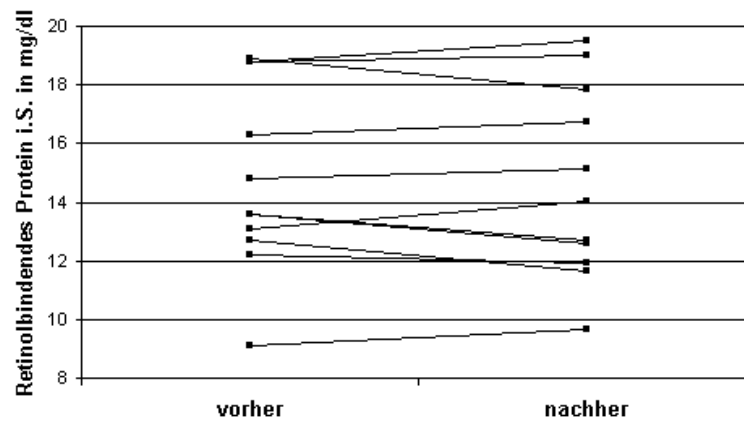


Abbildung 6.43.: Liniendiagramm Nachtdialyse: Retinol-bindendes Protein vor und nach Dialyse

6.3.4. Vergleich zwischen Tag- und Nachtdialyse

Um Aussagen über einen Vorteil der einen Gruppe gegenüber der anderen zu treffen, ist es sinnvoll, sie miteinander zu vergleichen. Die Frage ist, ob und wie Patienten mehr von einer der beiden Behandlungen profitieren können.

Zuerst sollen die Unterschiede der beiden Dialysegruppen aufgezeigt werden, anschließend folgt die Korrelation der aufgeführten Parameter nach Spearman:

- Dialysedauer:

Die Tagdialyse dauerte im Schnitt 245 Minuten \pm 17 Minuten. Minimum waren 210 Minuten, Maximum 270 Minuten. Bei der Nachtdialyse betrug der Durchschnitt 430 Minuten \pm 52 Minuten, Minimum hier waren 320 Minuten, Maximum 520 Minuten.

- Blutfluss:

Die Tagdialyse dialysierte im Schnitt mit einem Blutfluss von 260,8 ml/min, das Minimum waren 220 ml/min, das Maximum 300 ml/min. Bei der Nachtdialyse war der Blutfluss im Mittel 225,5 ml/min \pm 12,3 ml/min, Minimum waren hier 215 ml/min, Maximum 250 ml/min.

- Dialysatoren:

Zu den Dialysatoren ist noch hinzuzufügen, dass 72% der Nachtdialyse und 80% der Tagdialyse mit dem FX60 dialysierten. Die Leistung der verwendeten Dialysatoren war vergleichbar.

Bei der Korrelation nach Spearman von Blutfluss und Dauer der Dialyse in Minuten aller Dialysepatienten mit den Reduktionswerten in Prozent der Kappa und Lambda FLK sowie Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Cystatin C und β_2 -Mikroglobulin waren folgenden Ergebnisse zu gewinnen:

- Freie Leichtketten:

Weder Kappa noch Lambda FLK standen in direktem Zusammenhang mit Blutfluss oder Dauer einer Dialyse. Es galt jeweils $2p > 0,05$.

- Harnpflichtige Substanzen:

Alle genannten reduzierten Substanzen korrelierten nach Spearman mit Dauer und Blutfluss.

6. Ergebnisse

	Dauer in Minuten		Blutfluss in ml/min	
	Rs	2p	Rs	2p
Kreatinin:	0,45	0,02	0,57	0,002
Harnstoff:	0,48	0,01	0,66	0,002
Harnsäure:	0,41	0,04	0,48	0,013

Tabelle 6.50.: Signifikante Korrelation der Reduktion von harnpflichtigen Substanzen

- Kleinmolekulare Proteine:

Cystatin C korrelierte nur mit dem Blutfluss, nicht jedoch mit der Dialysedauer, β_2 -Mikroglobulin aber war signifikant mit jeweils $2p < 0,05$. Die anderen beiden Proteine α_1 -Mikroglobulin und Retinol-bindendes Protein wurden aufgrund der fehlenden Reduktion nicht mit in die Korrelation nach Spearman eingebunden.

	Dauer in Minuten		Blutfluss in ml/min	
	Rs	2p	Rs	2p
Cystatin C:	0,14	0,495	0,52	0,006
β_2 -Mikroglobulin:	0,40	0,042	0,57	0,002

Tabelle 6.51.: Korrelation der Reduktion mit kleinmolekularen Proteinen

Neben den Korrelationsberechnungen nach Spearman erfolgte noch der Mann-Whitney-Test für unverbundene Stichproben, um einen Unterschied in den Ausgangswerten der beiden Dialysegruppen herauszufiltern. Es waren keine signifikanten Abweichungen nachzuweisen, in Bezug auf die Ausgangswerte liegen Tag- und Nachtdialyse gleich.

Freie Leichtketten κ und λ

Bei den FLK war zwischen den beiden Dialysegruppen kein Unterschied in der Reduktion festzustellen. Für Kappa FLK ergab sich $2p = 0,126$, für Lambda FLK war $2p = 0,058$.

- Reduktion der FLK:

Es war jedoch festzustellen, dass die FLK bei Patienten mit höherem Ausgangswert mehr abfielen, als das bei ihren Mitpatienten der Fall war.

6. Ergebnisse

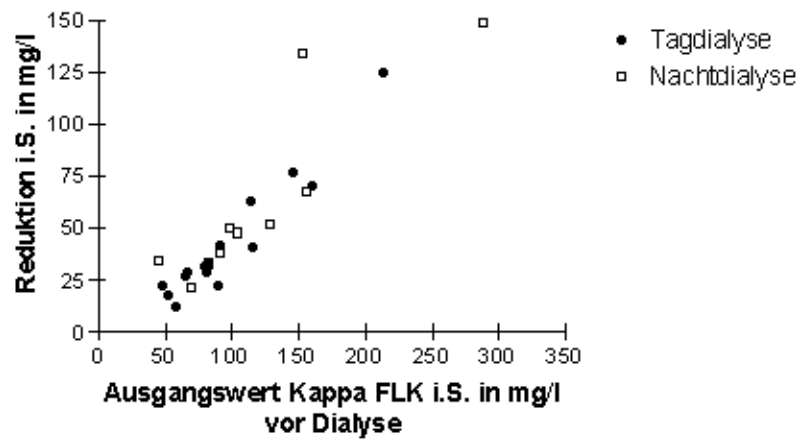


Abbildung 6.44.: Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Reduktion der Kappa FLK

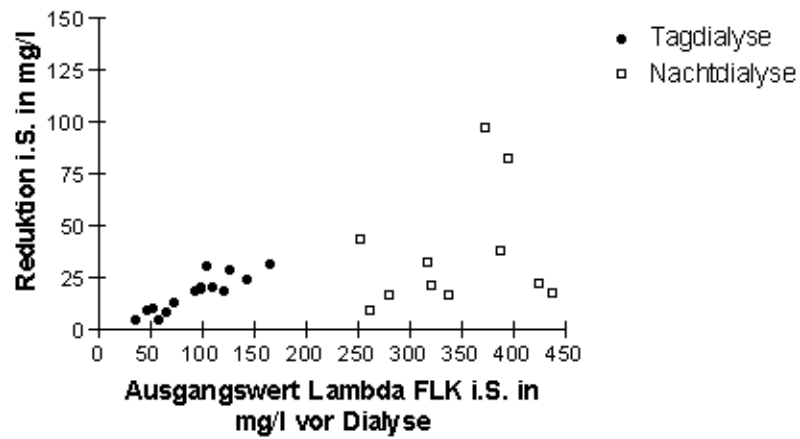


Abbildung 6.45.: Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Reduktion der Lambda FLK

- Freie Leichtketten κ :

Ein Vorteil der Elimination der Kappa FLK bei einer der Dialysegruppen konnte mit $2p = 0,126$ nicht nachgewiesen werden.

6. Ergebnisse

	Tagdialyse			Nachtdialyse		
	vorher in mg/l	nachher in mg/l	Reduktion in %	vorher in mg/l	nachher in mg/l	Reduktion in %
Mittelwert:	97,9	55,6	40,4	118,3	58,8	49,1
Median:	81,8	50,6	40,4	98,7	51,3	43,2
Standardabw.:	45,7	19,1	10,6	65,6	34,4	16,8
Minimum:	48,2	26,2	19,7	45,5	12,0	30,2
Maximum:	214,0	89,9	58,0	288,0	139,2	87,2

Tabelle 6.52.: Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Kappa FLK

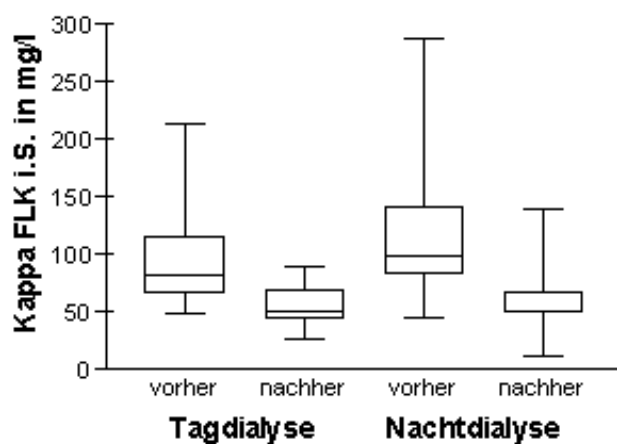


Abbildung 6.46.: Boxplot Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Kappa FLK

- Freie Leichtketten λ :

für die Lambda FLK galt dasselbe wie für die Kappa FLK mit $2p = 0,058$.

	Tagdialyse			Nachtdialyse		
	vorher in mg/l	nachher in mg/l	Reduktion in %	vorher in mg/l	nachher in mg/l	Reduktion in %
Mittelwert:	93,4	76,0	17,9	116,4	80,6	31,2
Median:	99,2	75,5	18,4	98,9	76,4	21,7
Standardabw.:	37,3	29,5	4,9	56,3	43,5	21,8
Minimum:	36,2	31,9	7,9	62,0	18,9	13,9
Maximum:	165,0	134,0	28,8	246,0	154,3	76,9

Tabelle 6.53.: Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Lambda FLK

6. Ergebnisse

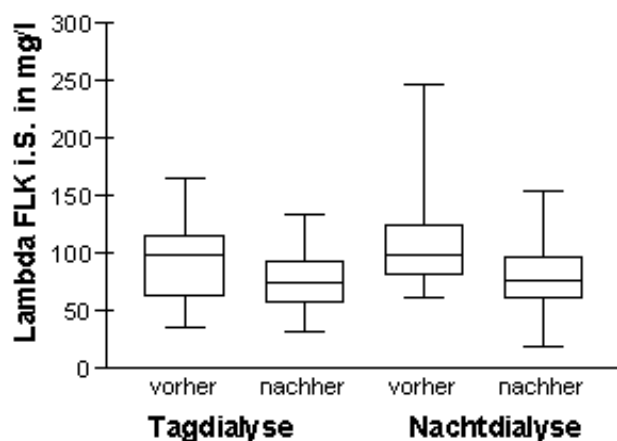


Abbildung 6.47.: Boxplot Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Lambda FLK

Harnpflichtige Substanzen

Zwischen den beiden Gruppen bestand ein Unterschied bezogen auf die Elimination der harnpflichtigen Substanzen. Die Nachtdialyse war diese Substanzklasse betreffend effektiver mit $2p = 0,05$ nach dem Mann-Whitney-Test.

- Kreatinin:

für Kreatinin ergab sich ein Unterschied zugunsten der Nachtdialyse mit $2p = 0,005$.

	Tagdialyse			Nachtdialyse		
	vorher in mg/dl	nachher in mg/dl	Reduktion in %	vorher in mg/l	nachher in mg/l	Reduktion in %
Mittelwert:	8,5	3,1	63,2	9,6	2,4	75,6
Median:	8,5	3,1	64,6	9,5	2,1	75,4
Standardabw.:	1,7	0,9	6,6	2,4	1,0	5,9
Minimum:	5,8	2,0	52,2	6,6	1,3	63,1
Maximum:	10,8	4,8	75,6	15,0	4,2	83,6

Tabelle 6.54.: Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Kreatinin

6. Ergebnisse

- Harnstoff:

Die Nachtdialyse profitierte hier mit $2p = 0,012$.

	Tagdialyse			Nachtdialyse		
	vorher in mg/dl	nachher in mg/dl	Reduktion in %	vorher in mg/l	nachher in mg/l	Reduktion in %
Mittelwert:	130,6	36,3	71,9	140,0	21,1	85,1
Median:	128,6	36,2	74,1	130,0	18,8	84,0
Standardabw.:	28,2	10,2	6,6	35,4	10,1	4,9
Minimum:	89,0	21,0	60,8	104,0	11,0	77,0
Maximum:	183,0	59,0	83,8	238,0	45,0	91,9

Tabelle 6.55.: Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Harnstoff

- Harnsäure:

Harnsäure fiel in der Nachtdialyse mit $2p = 0,005$ signifikant mehr ab als in der Tagdialyse.

	Tagdialyse			Nachtdialyse		
	vorher in mg/dl	nachher in mg/dl	Reduktion in %	vorher in mg/l	nachher in mg/l	Reduktion in %
Mittelwert:	6,5	1,6	75,6	7,0	1,0	85,7
Median:	6,1	1,4	77,4	6,9	1,0	88,2
Standardabw.:	1,4	0,6	5,5	1,1	0,3	5,2
Minimum:	4,2	0,9	65,8	5,7	0,6	73,9
Maximum:	10,3	3,2	86,8	8,5	1,8	90,9

Tabelle 6.56.: Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Harnsäure

Kleinmolekulare Proteine

Bei den kleinmolekularen Proteinen ergaben sich folgende Berechnungen: Für Cystatin C und α_1 -Mikroglobulin errechneten sich signifikante Unterschiede zwischen den Dialysegruppen, für β_2 -Mikroglobulin und Retinol-bindendes Protein gab es keine.

- Cystatin C:

Cystatin wurde nach dem Mann-Whitney-Test mit $2p = 0,008$ besser durch die Nachtdialyse entfernt.

6. Ergebnisse

	Tagdialyse			Nachtdialyse		
	vorher in mg/l	nachher in mg/l	Reduktion in %	vorher in mg/l	nachher in mg/l	Reduktion in %
Mittelwert:	5,9	3,1	47,3	6,5	2,5	60,6
Median:	6,0	3,0	46,8	7,0	2,9	55,9
Standardabw.:	0,6	0,5	6,7	1,2	1,1	17,1
Minimum:	4,7	2,3	35,4	3,8	0,3	40,2
Maximum:	7,3	4,1	62,4	7,7	3,4	94,7

Tabelle 6.57.: Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Cystatin C

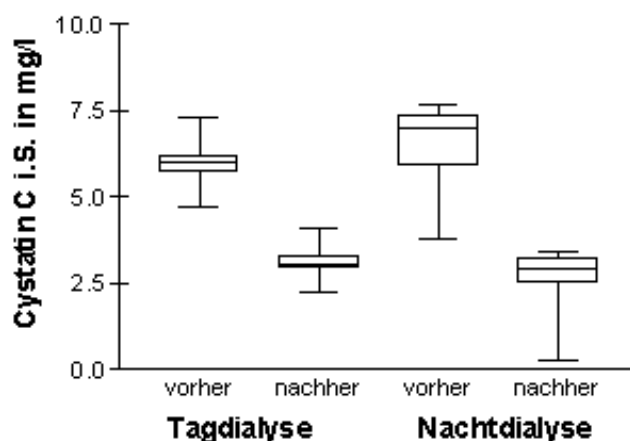


Abbildung 6.48.: Boxplot Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Cystatin C

- β_2 -Mikroglobulin:

Für β_2 -Mikroglobulin ergab sich zwischen beiden Gruppen kein Unterschied mit $2p = 0,113$.

	Tagdialyse			Nachtdialyse		
	vorher in mg/l	nachher in mg/l	Reduktion in %	vorher in mg/l	nachher in mg/l	Reduktion in %
Mittelwert:	25,5	11,7	53,7	24,9	8,5	65,7
Median:	24,4	11,5	57,0	25,3	8,7	66,0
Standardabw.:	7,9	3,5	7,9	7,75	2,8	6,7
Minimum:	17,0	7,3	32,9	12,4	3,3	54,7
Maximum:	50,7	21,2	61,1	37,0	12,4	77,4

Tabelle 6.58.: Vergleich Tag- und Nachtdialyse: β_2 -Mikroglobulin

6. Ergebnisse

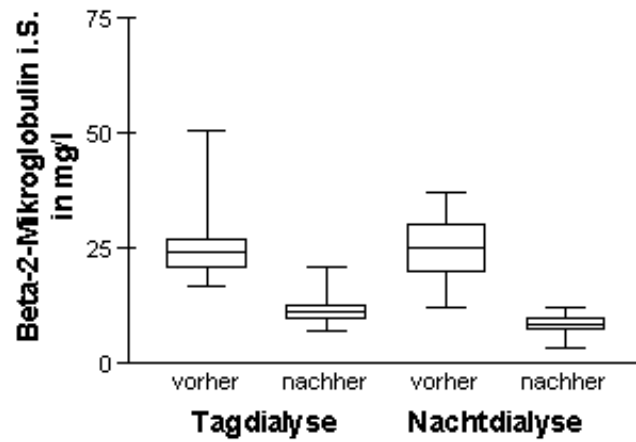


Abbildung 6.49.: Boxplot Vergleich Tag- und Nachtdialyse: β_2 -Mikroglobulin

- α_1 -Mikroglobulin:

α_1 -Mikroglobulin stieg nach der Nachtdialyse mehr an als nach der Tagdialyse mit $2p = 0,006$.

	Tagdialyse			Nachtdialyse		
	vorher	nachher	Erhöhung	vorher	nachher	Erhöhung
	in mg/l	in mg/l	in %	in mg/l	in mg/l	in %
Mittelwert:	327,5	338,2	3,3	344,1	383,1	10,7
Median:	316,0	326,2	2,3	338,0	362,2	11,6
Standardabw.:	47,7	50,1	4,1	64,0	87,3	7,8
Minimum:	267,0	268,3	-3,85	252,0	266,5	-4,83
Maximum:	416,0	433,2	11,2	437,0	520,8	21,8

Tabelle 6.59.: Vergleich Tag- und Nachtdialyse: α_2 -Mikroglobulin

6. Ergebnisse

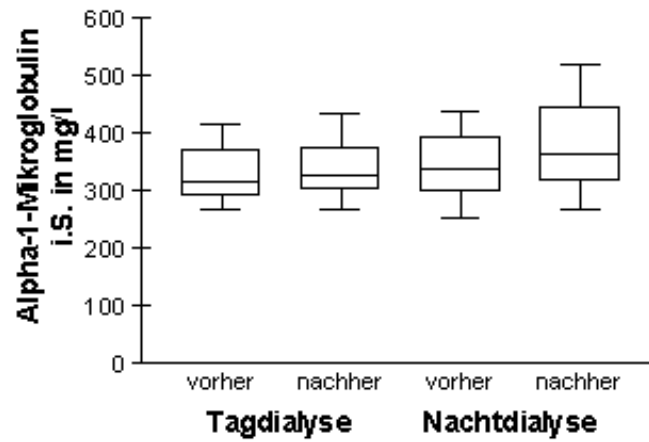


Abbildung 6.50.: Boxplot Vergleich Tag- und Nachtdialyse: α_1 -Mikroglobulin

- Retinol-bindendes Protein:

Retinol-bindendes Protein blieb in beiden Gruppen mit $2p = 0,253$ gleich.

	Tagdialyse			Nachtdialyse		
	vorher	nachher	Reduktion	vorher	nachher	Reduktion
	in mg/dl	in mg/dl	in %	in mg/l	in mg/l	in %
Mittelwert:	12,7	23,2	3,6	14,7	14,6	0,9
Median:	12,3	12,4	3,9	13,6	14,0	+1,0
Standardabw.:	2,4	2,16	7,4	3,2	3,3	5,6
Minimum:	8,7	7,5	13,9	9,1	9,7	8,6
Maximum:	17,5	15,5	+14,31	18,9	19,5	+6,9

Tabelle 6.60.: Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Retinol-bindendes Protein

6. Ergebnisse

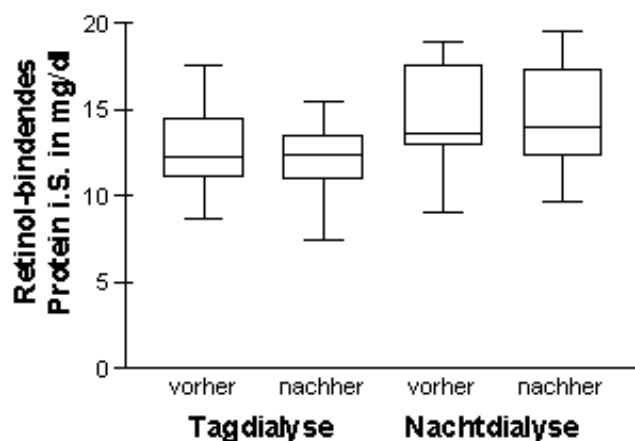


Abbildung 6.51.: Boxplot Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Retinol-bindendes Protein

Elektrolyte

Der Calcium- und Phosphathaushalt der Patienten wird durch die Niereninsuffizienz insofern beeinträchtigt als dass es zu verminderten Calciumserumspiegeln bei Vitamin-D3-Mangel kommt und meistens eine Substitution stattfinden muss. Das Phosphat ist sekundär durch den daraus resultierenden Hyperparathyreoidismus erhöht und muss in der Regel durch Medikamente gesenkt werden.

Die beiden folgenden Elektrolyte wurden nur einmalig im Rahmen der Untersuchung bestimmt. Ein signifikanter Unterschied zwischen Tag- und Nachtdialyse war nicht nachzuweisen ($2p = 0,135$ für Calcium und $2p = 0,250$ für Phosphat).

- Phosphat:

	Tagdialyse in mmol/l	Nachtdialyse in mmol/l
Mittelwert:	1,64	1,58
Median	1,66	1,35
Standardabweichung:	0,54	0,60
Minimum:	0,72	1,20
Maximum:	3,07	3,20

Tabelle 6.61.: Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Phosphat

6. Ergebnisse

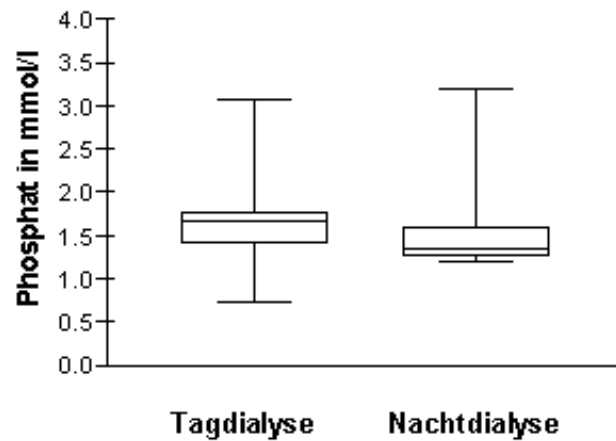


Abbildung 6.52.: Boxplot Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Phosphat

- Calcium:

	Tagdialyse in mmol/l	Nachtdialyse in mmol/l
Mittelwert:	2,18	2,36
Median	2,20	2,35
Standardabweichung:	0,25	0,21
Minimum:	1,80	2,10
Maximum:	2,53	2,80

Tabelle 6.62.: Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Calcium

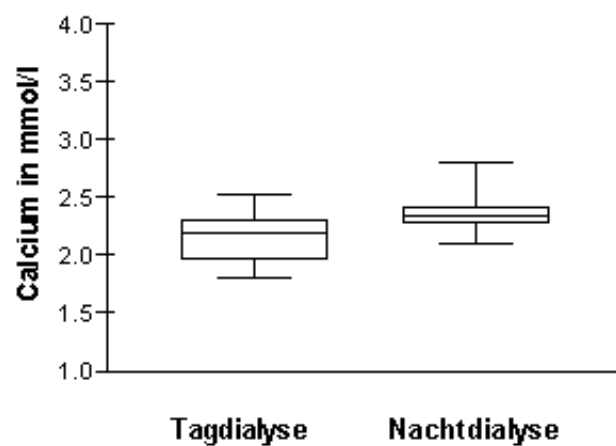


Abbildung 6.53.: Boxplot Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Calcium

6.3.5. Ausscheider und Nichtausscheider

Von 29 Patienten, die an dieser Untersuchung teilnahmen, hatten 14 noch eine Restausscheidung von über 500 ml Urin pro Tag. Die Blutentnahme erfolgte nach einem langen Intervall vor der Dialyse. Eine Korrelation nach Spearman hat gezeigt, dass die Dialysedauer in Monaten signifikant mit der Restausscheidung mit $2p = 0,004$ und $R_s = -0,52$ korreliert. Patienten, die länger dialysieren haben demnach weniger Restausscheidung, als Mitpatienten, die noch nicht so lange auf die Nierenersatztherapie angewiesen sind. Mit dem Mann-Whitney-Test wurde dann berechnet, ob zwischen den beiden Patientengruppen ein signifikanter Unterschied bezogen auf die ermittelten Parameter besteht. Bezüglich des Alters ergab sich keine Signifikanz.

Dialysedauer, GFR und Alter

Die beiden Gruppen wurden auf Unterschiede bezüglich der Dialysedauer seit Beginn bis zum Untersuchungszeitpunkt in Monaten und die über Cystatin C berechnete GFR verglichen und graphisch gegenübergestellt. Die Dialysedauer erhält man ab dem Monat und Jahr der Durchführung der kontinuierlichen und regelmäßigen Hämodialyse bis zum Untersuchungszeitpunkt. Sie wird in Monaten angegeben. Die Alterstatistik wird ebenfalls aufgeschlüsselt.

- Dialysedauer in Monaten:

Die beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant in Bezug auf die Dialysemonate mit $2p = 0,005$.

	Restausscheider	Nichtausscheider
	Monate	Monate
Mittelwert:	31	85
Median:	22	75
Standardabweichung:	25	63
Minimum:	7	13
Maximum:	89	197

Tabelle 6.63.: Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Dialysemonate

6. Ergebnisse

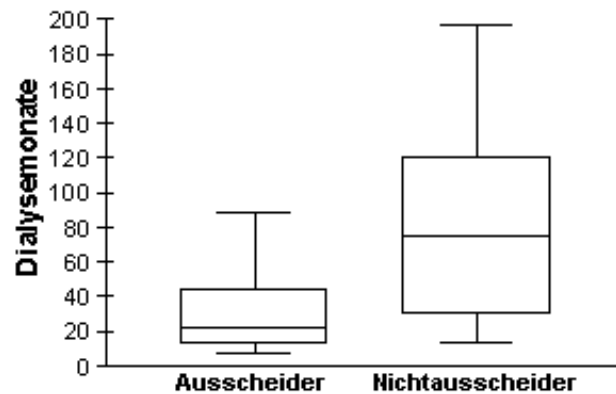


Abbildung 6.54.: Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Dialysemonate

- GFR über Cystatin C:

für die berechnete GFR ergibt sich $2p = 0,023$, ein signifikantes Ergebnis.

	Restausscheider in ml/min	Nichtausscheider in ml/min
Mittelwert:	15,4	13,4
Median:	15,0	13,0
Standardabweichung:	2,4	1,8
Minimum:	12,0	11,0
Maximum:	20,0	18,0

Tabelle 6.64.: Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: GFR durch Cystatin C

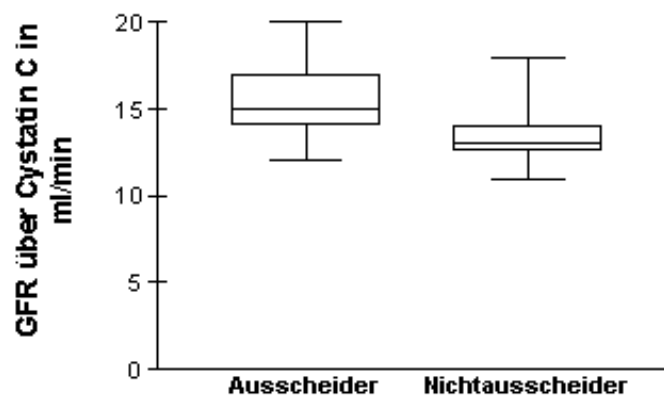


Abbildung 6.55.: Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: GFR durch Cystatin C

6. Ergebnisse

- Alter:

Bezüglich des Alters der beiden Gruppen ließ sich mit $2p = 0,29$ kein signifikanter Unterschied feststellen.

	Restausscheider	Nichtausscheider
	Jahre	Jahre
Mittelwert:	62,9	66,1
Median:	62,0	69,0
Standardabweichung:	13,5	13,2
Minimum:	40,0	25,0
Maximum:	83,0	81,0

Tabelle 6.65.: Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Alter

Freie Leichtketten

für Kappa und Lambda FLK bestand ein signifikanter Unterschied mit $2p = 0,040$. Die Patienten mit Restausscheidung hatten niedrigere Werte als die anderen.

- Freie Leichtketten κ :

Kappa FLK waren bei Patienten ohne Restausscheidung höher mit $2p = 0,040$.

	Restausscheider	Nichtausscheider
	in mg/l	in mg/l
Mittelwert:	90,0	125,7
Median:	78,9	119,0
Standardabweichung:	35,0	60,8
Minimum:	56,0	39,1
Maximum:	180,0	282,0

Tabelle 6.66.: Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Kappa FLK

6. Ergebnisse

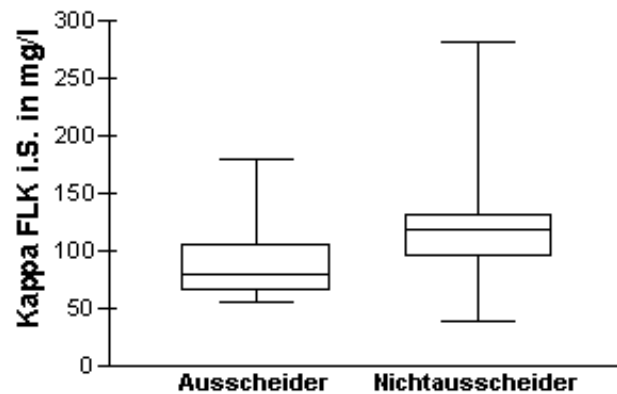


Abbildung 6.56.: Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Kappa FLK

- Freie Leichtketten λ :

für die Lambda FLK trifft das gleiche zu wie für die Kappa FLK mit $2p = 0,040$.

	Restausscheider	Nichtausscheider
	in mg/l	in mg/l
Mittelwert:	90,4	113,9
Median:	83,6	103,0
Standardabweichung:	24,3	39,2
Minimum:	53,5	46,0
Maximum:	142,0	205,0

Tabelle 6.67.: Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Lambda FLK

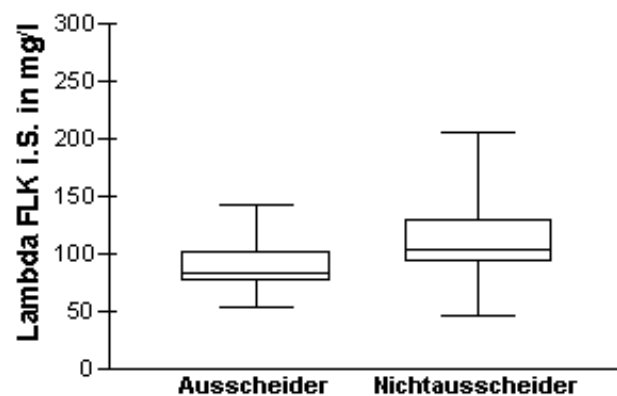


Abbildung 6.57.: Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Lambda FLK

6. Ergebnisse

- Quotient aus κ und λ :

Der Quotient sieht bei beiden annähernd gleich aus, es gibt keinen deutlichen Unterschied, $2p = 0,33$.

	Restausscheider	Nichtausscheider
Mittelwert:	1,0	1,1
Median:	1,0	1,0
Standardabweichung:	0,3	0,3
Minimum:	0,6	0,7
Maximum:	1,6	1,7

Tabelle 6.68.: Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Kappa/Lambda

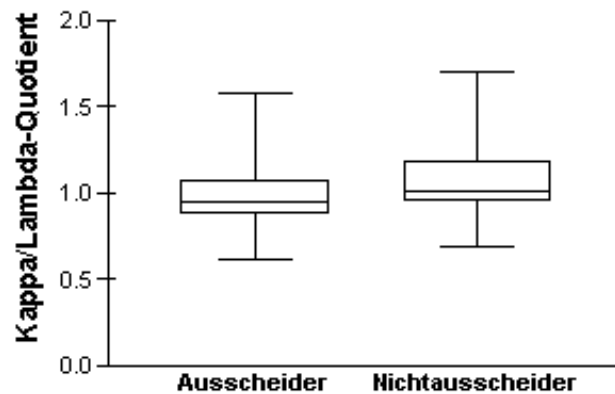


Abbildung 6.58.: Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Kappa/Lambda

Harnpflichtige Substanzen

An harnpflichtigen Substanzen wurden Kreatinin und Harnstoff bestimmt. Für beide Parameter belegten die Berechnungen keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

- Kreatinin:

Kreatinin erhielt $2p = 0,60$.

6. Ergebnisse

	Restausscheider in mg/dl	Nichtausscheider in mg/dl
Mittelwert:	9,4	10,0
Median:	9,4	10,5
Standardabweichung:	2,2	2,2
Minimum:	4,7	6,2
Maximum:	12,6	13,6

Tabelle 6.69.: Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Kreatinin

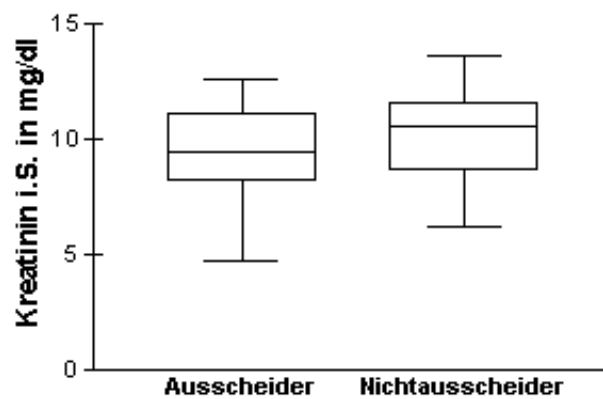


Abbildung 6.59.: Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Kreatinin

- Harnstoff:

für Harnstoff errechnete der Mann-Whitney-Test $2p = 0,116$.

	Restausscheider in mg/dl	Nichtausscheider in mg/dl
Mittelwert:	63,9	78,1
Median:	67,5	69,0
Standardabweichung:	12,8	20,0
Minimum:	40,0	54,0
Maximum:	82,0	128,0

Tabelle 6.70.: Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Harnstoff

6. Ergebnisse

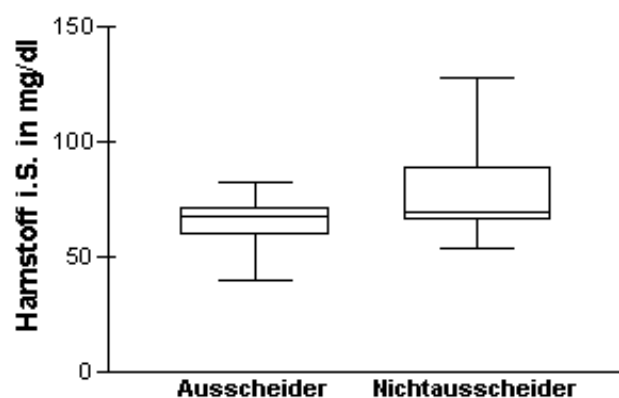


Abbildung 6.60.: Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Harnstoff

Kleinmolekulare Proteine

für Cystatin C, β_2 -Mikroglobulin und α_1 -Mikroglobulin ergab sich ein Unterschied mit $2p < 0,05$, jedoch nicht für das Retinol-bindende Protein.

- Cystatin C:

Der Unterschied betrug hier $2p = 0,031$.

	Restausscheider in mg/l	Nichtausscheider in mg/l
Mittelwert:	5,9	6,7
Median:	5,8	6,6
Standardabweichung:	0,9	1,0
Minimum:	4,4	4,8
Maximum:	7,3	7,9

Tabelle 6.71.: Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Cystatin C

6. Ergebnisse

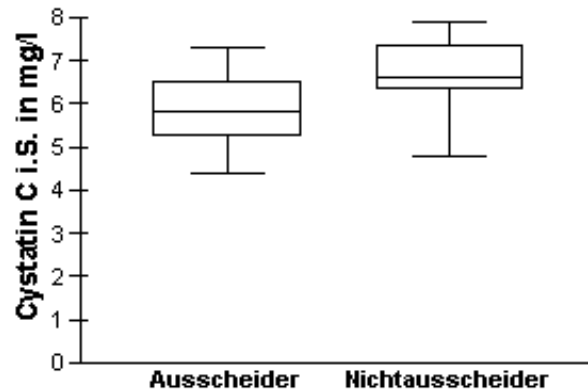


Abbildung 6.61.: Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Cystatin C

- β_2 -Mikroglobulin:

Hier ergab sich $2p = 0,008$.

	Restausscheider in mg/l	Nichtausscheider in mg/l
Mittelwert:	21,4	27,8
Median:	21,2	27,8
Standardabweichung:	5,4	5,5
Minimum:	12,1	16,7
Maximum:	30,2	39,0

Tabelle 6.72.: Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: β_2 -Mikroglobulin

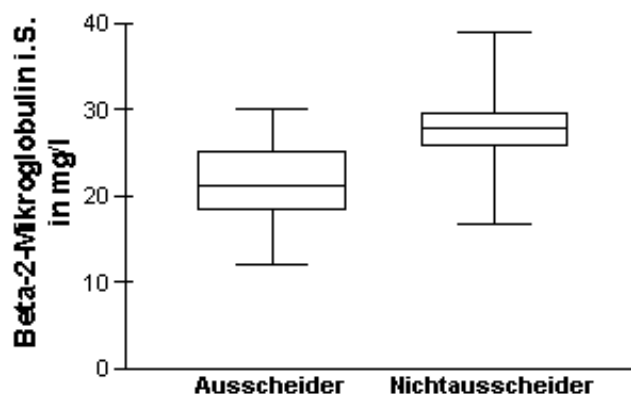


Abbildung 6.62.: Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: β_2 -Mikroglobulin

6. Ergebnisse

- α_1 -Mikroglobulin:

Hier wurde $2p = 0,045$ berechnet.

	Restausscheider in mg/l	Nichtausscheider in mg/l
Mittelwert:	301,7	355,5
Median:	288,5	363,0
Standardabweichung:	75,3	61,7
Minimum:	186,0	220,0
Maximum:	442,0	457,0

Tabelle 6.73.: Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: α_1 -Mikroglobulin

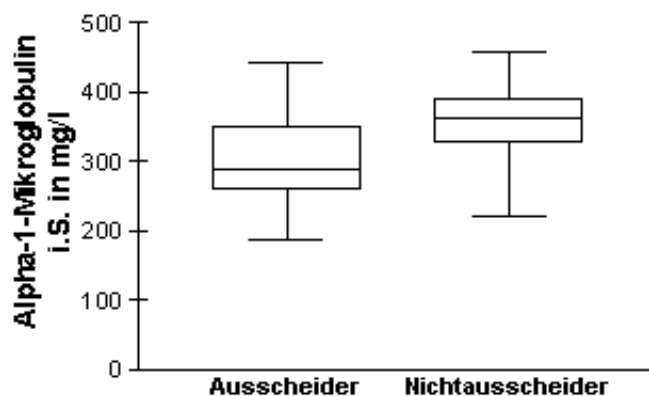


Abbildung 6.63.: Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: α_1 -Mikroglobulin

- Retinol-bindendes Protein:

Das Retinol-bindende Protein weist mit $2p = 0,063$ keinen Unterschied auf.

	Restausscheider in mg/dl	Nichtausscheider in mg/dl
Mittelwert:	14,4	13,1
Median:	14,2	13,0
Standardabweichung:	2,0	2,6
Minimum:	11,3	10,2
Maximum:	18,4	18,2

Tabelle 6.74.: Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Retinol-bindendes Protein

6. Ergebnisse

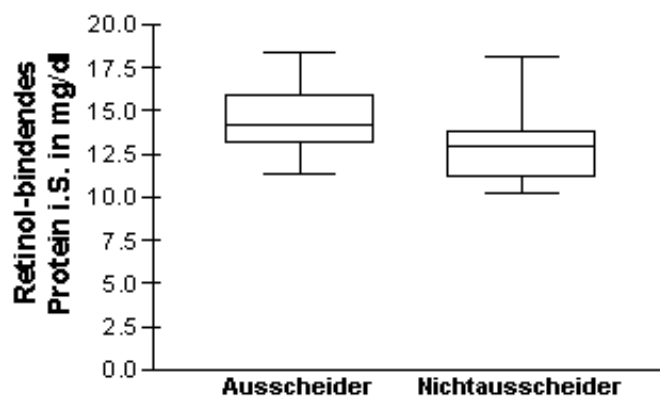


Abbildung 6.64.: Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Retinol-bindendes Protein

Bestimmungen im Urin

Die Patienten, die noch eine Restausscheidung hatten, gaben vor der Dialyse Urin ab, in dem folgende Parameter bestimmt wurden: FLK, Kreatinin, Cystatin C, Gesamteiweiß, IgG, Albumin, α_1 -Mikroglobulin und NAG.

	Kappa FLK in mg/l	Lambda FLK in mg/l	Quotient	Kreatinin in mg/dl	Cystatin C in mg/l
Mittelwert:	88,9	55,0	11,7	0,6	4,6
Median:	62,9	34,7	1,5	0,5	4,1
Standardabw.:	93,4	56,4	0,5	0,3	3,4
Minimum:	21,0	13,0	0,9	0,2	0,1
Maximum:	373,0	221,0	2,5	1,2	15,0

Tabelle 6.75.: Urinbestimmungen Teil 1

	Gesamteiweiß mg/g Kreatinin	IgG mg/g Kreatinin	Albumin mg/g Kreatinin
Mittelwert:	1010,1	43,0	412,9
Median:	816,1	26,8	288,1
Standardabw.:	636,5	33,7	424,2
Minimum:	293,0	0,0	38,3
Maximum:	2760	101,6	1403,2

Tabelle 6.76.: Urinbestimmungen Teil 2

6. Ergebnisse

	Aplha-1-Mikroglobulin	NAG	IgG/Albumin
	mg/g Kreatinin	mg/g Kreatinin	%
Mittelwert:	452,5	13,2	15,2
Median:	385,7	9,9	12,9
Standardabw.:	297,4	8,9	11,8
Minimum:	94,3	4,7	0,1
Maximum:	1275,1	35,8	48,5

Tabelle 6.77.: Urinbestimmungen Teil 3

6. Ergebnisse

Vergleich von Komplikationen und Mortalität in Bezug auf die Restausscheidung

Da zwischen der Erhebung der Daten und der Auswertung bis zur schriftlichen Ausarbeitung ein Zeitraum von einigen Jahren liegt, erschien es sinnvoll, zusätzlich die im Verlauf entstandenen Komplikationen in beiden Gruppen aufzulisten und zu vergleichen. Als Komplikationen gelten festgelegte und beweisbare Ereignisse, wie zum Beispiel Herzinfarkt oder im schlimmsten Fall der Exitus letalis.

- Erkrankungen bei Datenerhebung:

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung lagen bei den Patienten zahlreiche Erkrankungen vor, die zuvor durch technische Untersuchungen diagnostiziert wurden. Zum einen sind da einige der kardiovaskulären Risikofaktoren beinhaltet (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus), die Folge dieser (hypertensive Herzerkrankung, KHK) und auch die renale Osteopathie (Osteoporose, Osteodestruktion) mit eingeschlossen.

Erkrankungen	Restausscheider	Nichtausscheider
	n = 14	n = 15
Hypertonus	12	9
Hypertensive Herzerkrankung	3	6
KHK	3	9
Z.n. Bypass-OP	0	2
pAVK	1	5
Vorhofflimmern	2	4
Thrombose	1	0
Diabetes mellitus	3	6
Osteopathie	3	2
Adipositas	3	2

Tabelle 6.78.: Erkrankungen der Dialysepatienten

Wie der Tabelle zu entnehmen ist, überwiegt die Anzahl der Erkrankungen in der Gruppe der Nichtausscheider die anderen deutlich.

- Komplikationen im Verlauf:

Als Komplikationen kommen festgelegte Ereignisse im Leben der Patienten in Frage, wie Herzinfarkt, Bypass-OP und auch der Tod der Patienten, da zum Beispiel eine koronare Herzerkrankung (KHK) oder arterielle Hypertonie schon zum Aufnahmezeitpunkt vorliegen konnte, aber eventuell nicht nachgewiesen war. Deshalb werden

6. Ergebnisse

hier nur Komplikationen aufgelistet, die durch technische Untersuchungen nachzuvollziehen sind.

Komplikationen	Restausscheider	Nichtausscheider
	n=14	n=15
Herzinfarkt	1	4
Bypass	0	1
SM-Implantation	0	2
Tod	6	14

Tabelle 6.79.: Komplikationen in Bezug auf die Restausscheidung

Wie anhand der Zahlen in der Tabelle zu sehen ist, verstarben mehr Patienten, die bei der ersten Datenerhebung bereits keine Restausscheidung mehr hatten. Beim Vergleich der Mortalität beider Gruppen zeigt sich anhand des Mann-Whitney-Test ein signifikanter Unterschied in Bezug zur Restausscheidung mit $2p = 0,004$. Bezüglich der Altersstrukturen bestand zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied.

	Mittelwert	Median	Standardabweichung
	Alter in Jahren		
Ausscheider	62,4	62,0	13,5
Nichtausscheider	66,1	69,0	13,2

Tabelle 6.80.: Altersstruktur der Patienten mit und ohne Restausscheidung

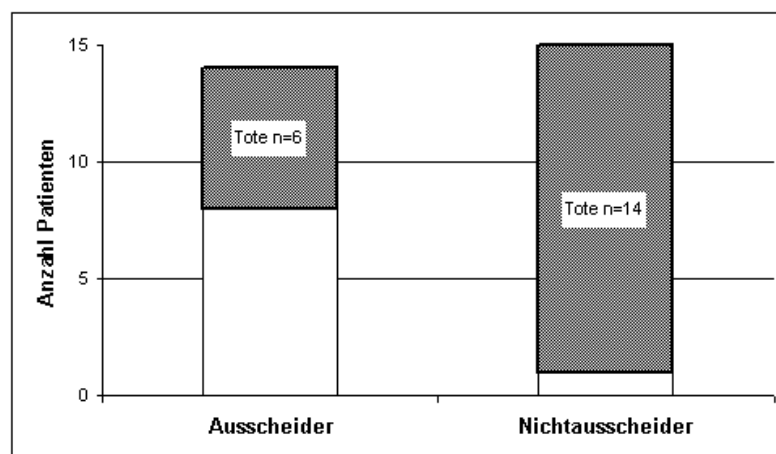


Abbildung 6.65.: Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Verstorbene nach 6 Jahren, signifikanter Unterschied

7. Diskussion

Es wurde ein neues spezifisches Analyseverfahren angewendet, um FLK quantitativ in Serum und Urin zu bestimmen. Entwickelt wurde es 2001 von A.R. Bradwell. Haupteinsatzgebiet sind derzeit vor allem Krankheiten, bei denen die FLK als Tumormarker zur Detektion verwendet werden: Diagnose des Leichtketten Myeloms (Bence-Jones Myelom), des Nonsekretorischen Myeloms, der AL-Amyloidose und der Light Chain Deposition Disease. Hierbei entscheidend ist das κ/λ -Verhältnis, das Auskunft über die Klonalität der vorliegenden FLK gibt. Außerdem kommt es zur Verlaufskontrolle und Überprüfung des Therapieerfolgs der oben genannten Krankheiten in Frage.

In der vorliegenden Studie wurden FLK bei nichtdialyse- und dialysepflichtigen Patienten bestimmt und diese mit anderen Laborwerten, welche größtenteils der klinischen Routinediagnostik entsprechen, korreliert und gegenübergestellt, um weitere Anwendungsmöglichkeiten aufzuzeigen.

7.1. Nichtdialysepflichtige Patienten

7.1.1. Korrelationen nach Spearman

Es ergaben sich signifikante Korrelationen der FLK mit den harnpflichtigen Substanzen Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure sowie Cystatin C mit $2p = 0,001$. Die Koeffizienten betrugen bei Kreatinin für κ $Rs = 0,67$ und $Rs = 0,70$ für λ . Für Cystatin fiel das deutlicher aus mit jeweils $Rs = 0,78$ für beide FLK. Die beiden berechneten GFR korrelierten mit $2p = 0,001$ mit den FLK, wobei der Korrelationskoeffizient für die GFR über Cystatin C mit zweimal $Rs = -0,78$ höher ausfiel, als das für die GFR nach der MDRD-Formel mit $Rs = -0,70$ für κ und $Rs = -0,72$ für λ der Fall war.

Es konnte eine hochsignifikante Korrelation der FLK mit den harnpflichtigen Substanzen, als auch mit dem Kreatinin überlegenenen, viel diskutierten Serumparameter Cystatin C

7. Diskussion

festgestellt werden. Erwähnt wurde ein mögliche Beziehung der FLK mit Nierenparametern bereits 2003 [107], eine 2008 vor Abgabe dieser Arbeit durchgeführte Studie von Hutchison et al. [56] kam in ihrer Veröffentlichung zu demselben Schluss, wobei ein Abstract der hier erarbeiteten Ergebnisse in der Fachzeitschrift *Nephrology Dialysis Transplantation* bereits erschienen war.

Cystatin C wird schon seit längerem als besserer Marker, vor allem bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion [45, 53, 93, 106], als auch bei älteren Patienten angesehen [32, 50]. Die hauptsächlich darauf basierende GFR-Formel von Larsson [72] soll nicht nur besser zur Einschätzung der Nierentransplantatfunktion sein, weiterhin gilt Cystatin C als Risikofaktor zur besseren Abschätzung von Herzinsuffizienz und -versagen bei älteren Menschen [97] und ist bei älteren Männern mit erhöhter Mortalität assoziiert [73]. Durch die Vergesellschaftung der Niereninsuffizienz mit dem erhöhten Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen [29, 38, 77, 99, 103, 118, 124] wird der Evaluierung der Nierenfunktion weiterhin hoher Stellenwert eingeräumt und viele Parameter sind in der Erprobung [6]. Die hochsignifikante Korrelation von FLK mit Nierenparametern sowie deren steigender Konzentration im Rahmen zunehmender Niereninsuffizienz eröffnet somit neue Aspekte für die mögliche Anwendung der FLK als Screening- und Verlaufsparemeter bei eingeschränkter Nierenfunktion.

Bei den Entzündungsparametern resultierte eine signifikante Korrelation von CRP mit den FLK mit $2p = 0,01$ für κ FLK und $2p = 0,03$ für λ FLK. Dass die FLK als Urämietoxine bei Akkumulation im Rahmen zunehmender Niereninsuffizienz auch die Immunabwehr und somit auch die Inflammation nicht unbeeinflusst lassen, ist bekannt [25, 36], diese These konnte hiermit unterstützt werden. Sie tragen durch Hemmung der unspezifischen Immunabwehr zur Aufrechterhaltung einer chronischen Inflammation bei [25] und begünstigen somit erhöhte Morbidität und Mortalität bei terminaler Niereninsuffizienz durch Assoziation mit oxidativem Stress, schnellerem Altern, endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Mangelernährung, Muskelabbau, Anämie und Immundysfunktion [36].

Bei chronisch entzündlichen Erkrankungen wie MS, rheumatoider Arthritis und dem Systemischen Lupus Erythematoses (SLE) mit hoher inflammatorischer Aktivität können ebenso deutlich erhöhte FLK nachgewiesen werden [117] und FLK werden als mögliche therapeutische Zielobjekte solcher Erkrankungen gehandelt [112].

7. Diskussion

7.1.2. Einteilung in Funktionsgruppen

Die Einteilung erfolgte einmal nach Serumkreatinin und anschließend nach Cystatin C, wobei im letzteren Fall die daraus berechnete GFR zum Einsatz kam. In den einzelnen Gruppen wurden die FLK entsprechend zugeordnet und die Gruppen auf Höhe ihrer FLK getestet.

Nach Serumkreatinin ergaben sich 4 Gruppen mit unterschiedlicher Gruppenstärke. Der Vergleich der einzelnen Gruppen zeigte untereinander, dass diese signifikant in Bezug auf ihre Leichtketten mit $2p = 0,001$ verschieden waren.

Die Gruppierung nach Cystatin C geschah durch Berechnung der GFR über Cystatin C und die Verwendung der fünf GFR-Bereiche, denen die Patienten mit den dazugehörigen FLK zugeteilt wurden. Auch hier fand ein Vergleich der einzelnen Gruppen statt, jedoch waren in der ersten Gruppe mit über 90 ml/min nur vier Patienten zu verzeichnen. Im Vergleich dieser ersten Gruppe zu jener von 60 bis 90 ml/min war kein signifikanter Unterschied herauszuarbeiten, die weiteren Gruppen unterscheiden sich mit $2p < 0,05$. Möglicherweise war die geringe Anzahl von vier Patienten für einen Vergleich nicht ausreichend. Sieht man sich die erste Gruppe der Einteilung nach Kreatinin an, die Werte des Serum-Kreatinins bis 1,29 mg/dl einschließt, umfasst diese deutlich mehr Patienten mit insgesamt 41. Diese Ergebnisse unterstützen und bekräftigen die oben angesprochene These, dass Cystatin C ein besserer Marker für leicht eingeschränkte Nierenfunktion und für den kreatininblinden Bereich sensitiver ist [45, 53, 93, 106]. Die FLK steigen mit zunehmender Verschlechterung der Nierenfunktion an und gewinnen somit als mögliche Nierenparameter an Bedeutung.

7.1.3. Einteilung in Diagnosegruppen

Zunächst wurden alle Patienten anhand ihrer Diagnosen verteilt, es ergaben sich sieben Gruppen unterschiedlicher Stärke mit folgenden Diagnosen: Diabetes mellitus (n=45, davon tauchen 11 Patienten aufgrund ihrer Multimorbidität in anderen Gruppen erneut auf), Nephrosklerose (n=20), Nierentransplantation (n=19), Einzelniere (n=13), Nephropathie (n=12), Vaskulitis (n=6) und Zystische Nierenerkrankung (n=4). Bezüglich der Höhe der FLK zeigte sich zwischen den Diagnosegruppen kein signifikanter Unterschied, jedoch konnte aufgrund der niedrigen Zahlen der einzelnen Untergruppen keine Selektierung aufgrund der Nierenfunktion durchgeführt werden.

7. Diskussion

Bei den Diagnosegruppen wurden Diabetespatienten und Einzelnierenpatienten näher untersucht. Die 108 Patienten wurden einmal nach Diabetes (n=45) und Nichtdiabetes (n=63) unterschieden und auf Verschiedenheit der FLK geprüft. Es konnte diesbezüglich kein signifikanter Unterschied entdeckt werden. In einer kürzlich erschienenen Studie von Hutchison et al. [57] wurden die FLK als möglicher neuer Biomarker bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 diskutiert: Patienten hatten dort schon vor Auftreten offenkundiger Nierenfunktionseinschränkung erhöhte FLK.

Da die hier vorliegende Studie nicht mit einer speziellen Fragestellung zu Diabetespatienten angelegt war, könnte das Patientengut zur Beantwortung einer solchen Frage ungeeignet und/ oder nicht ausreichend gewesen sein. Weitere großangelegte Studien zu diesem Thema zur Verifizierung der Nützlichkeit der FLK speziell bei diesem Krankheitskollektiv sind sicher sinnvoll und bei hoher Inzidenz und Prävalenz des Diabetes mellitus wünschenswert.

Weiterhin waren insgesamt 32 Patienten vorhanden, die nur noch eine funktionsfähige Niere aufwiesen. Gründe dafür waren entweder Fehlanlage, Zustand nach Organspende oder auch Zustand nach einseitiger Tumornephrektomie. Die Unterteilung erfolgte in nieren-transplantierte Patienten, die unter Immunsuppression standen (überwiegend Cyclosporin A) und Patienten, die noch eine eigene Niere besaßen. Die Hypothese, dass Patienten nach Transplantation höhere Leichtketten aufweisen als die Eigennierenpatienten ließ sich nicht bestätigen.

Die einzige Studie zu Immunsuppressiva und FLK wurde 1989 von McLean [84] durchgeführt und behandelte Multiple Sklerose Patienten, deren Krankheitsaktivität mit FLK im Liquor korrelierte. Ein Teil der Patienten bekam Cyclosporin A, die anderen Placebo. Patienten unter Cyclosporin A hatten im Verlauf gleichbleibende oder sinkende Werte für κ und λ FLK, obwohl Cyclosporin A nicht liquorgängig ist, was wiederum Rückschlüsse auf die systemische Wirkung zulässt, während die FLK der anderen Patienten weiter anstiegen. Der Unterschied war signifikant.

Möglicherweise profitieren Patienten in dieser Hinsicht von der Immunsuppression mit nicht weiter ansteigenden FLK im Vergleich zur Referenzgruppe der Einzelnierenpatienten ohne Transplantation. Um diese Frage und den therapeutischen Nutzen zu klären, sollten mehr Patienten randomisiert untersucht werden.

7.2. Patienten mit anderen Diagnosen

Es stellte sich heraus, dass sich nephrologische Patienten trotz normaler Nierenparameter von den 13 Patienten unterschieden, die andere Diagnosen mit ebenfalls unauffälligen Nierenwerten hatten. Bei einem Vergleich dieser Gruppe mit der ersten Gruppe der nicht-dialysepflichtigen Patienten mit normalen Kreatininwerten zeigte sich, dass ein signifikanter Unterschied bezüglich der κ FLK mit $2p = 0,045$ bestand, für die λ FLK war dieser mit $2p = 0,081$ nicht nachweisbar. Graphisch ist jedoch auch ein Trend in diese Richtung für die λ FLK erkennbar (siehe Kapitel 6.2 auf Seite 59). Zusätzlich zeigten sich signifikante Unterschiede dieser Gruppen bei Cystatin C und dessen GFR₂ mit $2p = 0,001$ sowie Harnstoff mit $2p = 0,005$.

Bei einem Vergleich dieser 13 Patienten mit den einzelnen Diagnosegruppen der nephrologischen Patienten stellte sich heraus, dass ein signifikanter Unterschied mit $2p < 0,05$ hinsichtlich der Freien Leichtketten, des Cystatin C und des Kreatinins besteht. Der Unterschied ist nicht gegeben bei der Gruppe mit den zystischen Nierenerkrankungen ($n=4$), was vielleicht an der niedrigen Patientenzahl von vier Personen liegen könnte.

7.3. Dialysepflichtige Patienten

Bei den Dialysepatienten lagen die Leichtketten ein Vielfaches über dem Referenzbereich und konnten durch die Dialyse signifikant mit $2p = 0,001$ für Tagdialyse und $2p = 0,003$ für Nachtdialyse mittels High-Flux-Polysulfonkapillaren reduziert werden. Die genauen Prozentangaben folgen in den nächsten Unterkapiteln. Weiterhin war erkennbar, dass die FLK bei Patienten mit höheren Werten mehr abfielen als bei niedrigeren Ausgangswerten, das galt vor allem für κ FLK. Den Referenzbereich konnten sie jedoch nicht erreichen, das wird durch andere Studien bestätigt [26, 94]. Neue Methoden zur Elimination der FLK bei Myelompatienten mit exzessiver Bildung von FLK und nachfolgendem Nierenversagen mit Dialysepflichtigkeit werden untersucht und weiterhin optimiert [54, 67], eine Anwendung für Dialysepatienten mit weniger erhöhten FLK sollte im Verlauf geprüft werden. Aktuell sind Protein-Leaking Dialysatoren in der Erforschung, verschiedene Dialyseverfahren (Hämodialyse, Hämodiafiltration) [67] und auch die Schaltung zweier solcher Dialysatoren [54] scheinen im Versuch erfolversprechend. Gemäß einer Studie durch Kleeberg von 2009 scheint die beste Methode bei Myelompatienten die Anwendung von Hämodiafiltration mit

7. Diskussion

dem Protein-Leaking-Dialysator Gambro HCO 1100 (vor allem für Mittelmoleküle geeignet) zu sein, mittlere Reduktionsraten betragen 40,8% für κ FLK, eine Schaltung zweier Dialysatoren bei der Hämodialyse führt sogar zu einer doppelten Reduktion [54] der FLK Konzentration. Diese Versuche beschränken sich momentan jedoch auf Patienten mit monoklonalen Gammopathien, andere Kollektive wurden dazu noch nicht untersucht.

Außerdem wurden neben den FLK noch weitere Moleküle reduziert: Alle harnpflichtigen Stoffe (Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure) wurden mit $2p = 0,001$ für die Tagdialyse und $2p = 0,003$ für die Nachtdialyse sowie Cystatin C und β_2 -Mikroglobulin mit jeweils $2p = 0,001$ nach dem Wilcoxon-Test signifikant reduziert. Signifikante Elimination von Cystatin C (50%) und β_2 -Mikrogloblin (25%), keine für RPB [61] nach vierstündiger Dialyse mit High-Flux-Dialysatoren wurde bereits 1994 beschrieben. Die Reduktionsraten von Cystatin C sind mit den aktuellen Werten vergleichbar (Tagdialyse 47% und Nachtdialyse 60%), für β_2 -Mikroglobulin jedoch deutlich besser mit 53% in der Tagdialyse und sogar 65% in der Nachtdialyse. An weiteren Verbesserungen wird weiter gearbeitet, neue Dialysatoren werden geprüft [67].

α_1 -Mikroglobulin stieg signifikant durch die Dialyse an, was sich mit $2p = 0,006$ bestätigen ließ, RBP erfuhr keine signifikante Veränderung. Zum Verhalten von α_1 -Mikroglobulin im Serum von Dialysepatienten liegen keine weiteren Studien vor. Da α_1 -Mikroglobulin im Serum zum Teil an Albumin gebunden ist [5] und selbiges aufgrund seiner Molekülgröße nicht dialysatordurchlässig ist, sind die postdialysatorischen Erhöhungen wohl am ehesten darauf zurückzuführen.

Mittelmoleküle tragen relevant zur Pathogenese der inflammatorischen und kardiovaskulären Komorbidität bei Dialysepatienten bei, die Dialyseverfahren müssen daher optimiert werden [36]. Da die Therapie mit High-Flux-Dialysatoren nachweislich Mittelmoleküle gut reduziert und dies besonders für die hier im Fokus stehenden FLK zutrifft und ein besseres Überleben höchstwahrscheinlich ist [19, 78], empfiehlt es sich vorläufig an diesem Regime festzuhalten.

Die hier erbrachten Erkenntnisse bezüglich des Einflusses chronischer Niereninsuffizienz und Dialyse auf FLK wurden bereits von anderen Autoren wie z.B. A.R. Bradwell [12] weiterverwendet.

7.3.1. Korrelationen bei Dialysepatienten

Die Werte für die statistischen Berechnungen wurden jeweils vor der Nierenersatztherapie abgenommen. Bei den insgesamt 50 Dialysepatienten korrelierten signifikant mit den FLK: Kreatinin ($2p = 0,004$ und $Rs = 0,38$ für κ , $2p = 0,021$ und $Rs = 0,31$ für λ), Cystatin C ($2p = 0,001$ und $Rs = 0,49$ für κ , $2p = 0,001$ und $Rs = 0,48$ für λ), GFR1 (MDRD) ($2p = 0,026$ und $Rs = -0,30$ für κ , $2p = 0,015$ und $Rs = -0,33$ für λ) GFR2 (Cystatin C) ($2p = 0,001$ und $Rs = -0,49$ für κ , $2p = 0,001$ und $Rs = -0,48$ für λ) α_1 -Mikroglobulin ($2p = 0,001$ und $Rs = 0,62$ für κ , $2p = 0,001$ und $Rs = 0,58$ für λ), β_2 -Mikroglobulin ($2p = 0,001$ und $Rs = 0,45$ für κ , $2p = 0,001$ und $Rs = 0,58$ für λ) und IgG ($2p = 0,028$ und $Rs = 0,30$ für κ , $2p = 0,005$ und $Rs = 0,38$ für λ).

Es zeigten sich signifikante Korrelationen der FLK mit den Nierenparametern Kreatinin und Cystatin C als auch den berechneten GFR1 und GFR2. Wie bereits bei den nicht-dialysepflichtigen Patienten fällt diese für das Cystatin und dessen GFR deutlicher aus. Die anderen Mittelmoleküle α_1 -Mikroglobulin und β_2 -Mikroglobulin weisen dem Cystatin C vergleichbare Korrelationskoeffizienten auf. Es scheint, als zeigten die Mittelmoleküle besser die Funktionseinschränkung auf als Kreatinin, β_2 -Mikroglobulin wird ja bereits als Verlaufsparemeter bei Dialysepatienten verwendet [126].

7.3.2. Tagdialyse

κ FLK wurden bei dieser Gruppe im Mittel um $40,4\% \pm 10,6\%$ reduziert. Für die vom Molekulargewicht doppelt so großen λ FLK fiel das deutlich niedriger mit $17,9\% \pm 4,9\%$ Reduktion aus. Die harnpflichtigen Substanzen lagen im Mittel zwischen $63,2\%$ und $75,6\%$. Für Cystatin C ergab sich eine Reduktion im Schnitt von $47,3\% \pm 6,7\%$, für β_2 -Mikroglobulin $53,7\% \pm 7,9\%$. α_1 -Mikroglobulin stieg um $3,3\% \pm 4,1\%$ an, für RBP resultierte keine signifikante Veränderung.

7.3.3. Nachtdialyse

κ FLK wurden bei dieser Gruppe im Mittel um $49,1\% \pm 16,8\%$ reduziert. Für die λ FLK fiel das wieder deutlich niedriger mit $31,2\% \pm 21,8\%$ Reduktion aus. Die harnpflichtigen Substanzen lagen im Mittel zwischen $75,6\%$ und $85,7\%$. Für Cystatin ergab sich

7. Diskussion

eine Reduktion im Schnitt von $60,6\% \pm 17,1\%$, für β_2 -Mikroglobulin $65,7\% \pm 6,7\%$. α_1 -Mikroglobulin stieg um $10,7\% \pm 7,8\%$ an, für RBP resultierte keine signifikante Änderung.

7.3.4. Vergleich Tag- und Nachtdialyse

Im direkten Vergleich der beiden Gruppen stellte sich heraus, dass die Nachtdialyse im Hinblick auf die Elimination der FLK nicht im Vorteil war ($2p = 0,126$ für κ FLK und $2p = 0,058$ für λ FLK). Das wird durch eine fehlende Korrelation der FLK sowohl mit Blutfluss als auch Dauer der Dialyse in Minuten unterstützt.

Was die Reduktion der harnpflichtigen Substanzen anbelangt, konnte ein Unterschied zugunsten der Nachtdialyse bestätigt werden, Korrelation nach Spearman ebenfalls $2p < 0,05$. Der Mann-Whitney-Test ergab hier $2p = 0,005$ für Kreatinin, $2p = 0,012$ für Harnstoff und $2p = 0,005$ für Harnsäure. Bei den kleinmolekularen Molekülen konnte nur Cystatin C mit $2p = 0,008$ durch die Nachtdialyse besser reduziert werden. Für β_2 -Mikroglobulin und RBP war mit $2p > 0,05$ keine Abweichung festzustellen. α_1 -Mikroglobulin erhöhte sich sogar bei den Patienten der Nachtdialyse mehr, als das bei der Tagdialyse der Fall war mit $2p = 0,006$.

Die nächtliche Dialysetherapie wurde bereits 1999 mit besserer Reduktion von Mittelmolekülen, besonders des β_2 -Mikroglobulin angepriesen [91]. Für Cystatin C und die Retentionsparameter Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure trifft das hier zwar zu, jedoch nicht ausreichend für die anderen bestimmten Mittelmoleküle.

Lange Dialysezeiten (3 x 8 Stunden/Woche) haben einen positiven Effekt auf Morbidität und Mortalität gezeigt, niedrigere kardiovaskuläre Mortalität als bei üblichen Zeiten [18], positive Beeinflussung von Blutdruckkontrolle, weniger dialysebezogene Hypotensionen, bessere Phosphatkontrolle. So erstrebenswert diese Wirkung der langen Dialyse auch ist, ein nutzbarer Effekt dieser Therapie jedoch zur weiteren Reduktion der toxischen Mittelmoleküle besteht trotz eines angedeuteten Trends eher nicht. Daher muss man auf die bisher erfolgreichen Methoden (High-Flux-Dialysatoren, neue Protein-leaking-Dialysatoren) zurückgreifen, um das bestmögliche Ergebnis bezüglich der Elimination der Mittelmoleküle zu erreichen.

7.3.5. Ausscheider und Nichtausscheider

Bei 29 Dialysepatienten wurde zwischen 14 Patienten mit bestehender Restausscheidung und den restlichen 15 ohne Restausscheidung unterschieden und die Serumkonzentrationen der FLK, der anderen Mittelmoleküle und der Nierenparameter nach einem langen Intervall vor der Dialysebehandlung bestimmt. Die Restausscheidung, hier bestimmt durch tägliche Urinproduktion über 500 ml, zeigt die noch bestehende Restfunktion der Niere an und hat prognostische Bedeutung [17]. Patienten mit Restausscheidung hatten signifikant ($2p = 0,04$) niedrigere κ und λ FLK als die anderen. Außerdem hatten sie signifikant niedrigere Werte für Cystatin C ($2p = 0,031$), β_2 -Mikroglobulin ($2p = 0,008$) und α_1 -Mikroglobulin ($2p = 0,045$). Für Kreatinin und Harnstoff sowie RPB und den Quotienten aus Kappa und Lambda ergaben sich keine Unterschiede.

Anurische Patienten tendierten in einer Studie von Brown zu länger bestehender Dialysetherapie. Konzentrationen von β_2 -Mikroglobulin und α_1 -Mikroglobulin waren bei Patienten mit Urinproduktion niedriger [15], die nur 8 Stunden im Vergleich zu 12 Stunden der anurischen Patienten dialysierten. Es besteht eine hohe Korrelation von Prädialyse-Serumkreatinin mit β_2 -Mikroglobulin und α_1 -Mikroglobulin, Gewicht und Dialysemonaten. Erhöhte Werte für β_2 -Mikroglobulin und α_1 -Mikroglobulin wurden bereits als mögliche Parameter zur Beurteilung des Schweregrades des Nierenversagens diskutiert, Patienten mit niedriger Dialysefrequenz bei bestehender Restfunktion hatten niedrigere Werte für diese beiden Proteine [15]. Diese Studienergebnisse können durchwegs bestätigt werden.

Obwohl bereits eine Studie zum Thema Restfunktion und ihre Auswirkung 1979 [2] verfasst wurde, geriet die Rolle der Restausscheidung wieder in Vergessenheit. Jedoch scheint das Bewusstsein für die Wichtigkeit der Restausscheidung nicht nur zur Dialyseeinleitung, sondern auch im Verlauf und besonders auch bei Hämodialysepatienten durch vermehrte Studien in diesem Bereich wieder zuzunehmen [17]. Der Beitrag der Restnierenfunktion betrifft zahlreiche Aspekte: Reduktion der Dialysefrequenz, höhere Clearance von Mittelmolekülen, verbesserte Werte im Blut für Phosphat, Kalium, Harnsäure, Hämoglobin. Dazu kommen noch gesteigerter Appetit und damit verbunden ein besserer Ernährungszustand der Patienten, der mit erhöhten Transferrin- und Albuminwerten einhergeht. Weiterhin ist die Notwendigkeit von Flüssigkeitseinschränkungen vermindert, was sich auf Blutdruck und die Flüssigkeitsbalance günstig auswirkt und dazu noch linksventrikuläre Hypertrophie vermindern soll [122]. Restausscheidung auch auf niedrigem Niveau vermindert die Mortalität [102] und gilt als Prädiktor für das Überleben und die Lebensqualität der Dia-

7. Diskussion

lysepatienten [17, 41, 109]. Die Restfunktion scheint bei Patienten, die mit CAPD behandelt werden besser zu erhalten sein als bei Hämodialysepatienten, auch wenn bei beiden im Verlauf ein Absinken zu verzeichnen ist [17, 70, 102]. Weiterhin besteht eine positive Korrelation mit Dauer und Fortschreiten der zugrunde liegenden Erkrankung [15]. Der Beginn einer Dialysetherapie führt zur weiteren Abnahme der Restfunktion [42], bis dato gibt es wenig Studien zu HD-Patienten und Restfunktion, die jedoch die gleiche These vertreten [102, 109]. Eine Studie von McKane fand keinen Unterschied in der Abnahme der Restfunktion zwischen PD- und HD-Patienten bei Verwendung von biokompatiblen High-Flux-Membranen und ultrapurem Wasser bei HD-Patienten [68, 83]. Restausscheidung trägt zu weniger Dialysezeiten, weniger strikter Volumenkontrolle und Diät bei [16]. Die Erhaltung der Restfunktion ist weiterhin wichtig zur Reduktion der Mittelmoleküle und des Natriums, mittels einer besseren Clearance von Urämietoxinen durch die Niere [41] gilt sie als leistungsfähiger Prädiktor bei PD-Patienten. Die bestehende Restfunktion spielt eine wichtige Rolle bei kardialer Hypertrophie, Phosphatkontrolle, Inflammation, Ernährungszustand, Reduktion der toxischen Mittelmoleküle, Lebensqualität [123] und geht mit niedrigeren Konzentrationen von β_2 -Mikroglobulin einher [123]. Die Verwendung von High-Flux-Dialysatoren beeinflusst das Überleben der Dialysepatienten positiv aufgrund besserer Biokompatibilität [82] und Reduktion von höhermolekularen Substanzen [19, 70, 128], das trägt zum Erhalt der Restfunktion bei. Wang [123] fasst in seinem Review von 2006 einige Studien zusammen und kommt zu dem Ergebnis, dass die Restfunktion erhalten werden muss und nicht durch Nierenersatztherapie ausgeglichen werden kann, da sich der Verlust in vielen Stoffwechselfunktionen widerspiegelt und letztendlich die Mortalität und Morbidität negativ beeinflusst.

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Restausscheidung signifikant niedrigere FLK und weitere Urämietoxine hatten, welche auf eine bessere Clearance zurückzuführen ist. Weiterhin gilt die Anwendung von Highflux-Dialysatoren und ultrapurem Wasser weiterer Reduktion der Mittelmoleküle als zuträglich und trägt zum Erhalt der Restfunktion bei [19, 70, 128]. Insgesamt nimmt das Bewusstsein über die Wichtigkeit der Restfunktion zu und Maßnahmen, um diese zu bewahren werden bereits ergriffen. In diesem Zusammenhang interessant zeigt sich die Anwendung einer medikamentösen Unterstützung: möglicherweise profitieren gerade Dialysepatienten mit Restausscheidung von der Fortführung einer Diuretikatherapie, sie hatten eine erniedrigte allgemeine Mortalitätsrate und 14% ($p=0,03$) niedrigere herzspezifische Mortalitätsraten [14].

7. Diskussion

Im Vergleich der aufgetretenen klinischen Komplikationen der beiden Gruppen über einen Zeitraum von 6 Jahren schnitten die Patienten ohne Restausscheidung mit erhöhter Komplikationsrate und vermehrter Anzahl von Todesfällen (14 versus 6) im Beobachtungszeitraum deutlich schlechter ab. Der Mann-Whitney-Test erbrachte eine Signifikanz von $2p = 0,004$. Eine Studie von Sit et al. [101], die sich mit Risikofaktoren und Mortalität bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz befasste, stellte fest, dass die erhöhte Sterblichkeit vor allem durch kardiovaskuläre Komplikationen hervorgerufen und erhöhte Komorbidität durch Infektionen verursacht wird. Anämie, Alter, Verlust der Restausscheidung, Hypoalbuminämie, Entzündung, Calcium- und Phosphatstoffwechselstörung sowie linksventrikuläre Hypertrophie waren in dieser Gruppe gegenüber den Überlebenden signifikant erhöht. Obwohl Canaud die Restfunktion aktuell als überbewertet bezeichnet [16], da sie auf Kosten von Flüssigkeitsüberladung und strenger Blutdruck-Kontrolle erhalten wird, welche sich beide jedoch negativ auf das kardiovaskuläre System auswirken, sprechen doch die oben genannten Punkte und die hier erarbeiteten Ergebnisse für die Wichtigkeit der Restfunktion.

Abschließend lässt sich konstatieren, dass die Restfunktion auch bei Hämodialysepatienten zur Beurteilung der Dialyse, Verbesserung der Lebensqualität und des Überlebens an Wichtigkeit zunimmt und weitere Studien nötig sind, um das genau zu verifizieren [98, 123].

7.4. Ausblick

7.4.1. Nichtdialysepflichtige Patienten

FLK können zur Beurteilung und Evaluation der Nierenfunktion bei nephrologischen Patienten beitragen. Es hat sich eine hochsignifikante Korrelation mit Cystatin C ergeben, welches als neuer Nierenparameter zur Diskussion steht. FLK beider Fraktionen steigen mit zunehmender Nierenfunktionsverschlechterung an. In diesem Zusammenhang stehen sie auch in der Erprobung zur Detektion noch nicht klinisch nachweisbarer Einschränkung bei Patienten mit Diabetes mellitus [57]. Bezüglich der GFR, die als Hauptinstrument der Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz gilt, sind Weiterentwicklungen und Verbesserungen in der Erprobung: Möglichkeit der Kombination von Kreatinin und Cystatin C in einer Gleichung [114] sowie Anwendung von β_2 -Mikroglobulin in der Formel zur Evaluierung der GFR bei Patienten nach Nierentransplantation [87]. Inwieweit die FLK ebenfalls dazu

7. Diskussion

geeignet sind, sollte in weiteren Studien evaluiert werden.

7.4.2. Dialysepatienten

Aktuell sind Protein-Leaking Dialysatoren in der Erforschung, verschiedene Dialyseverfahren (Hämodialyse, Hämodiafiltration) [67] und auch die Schaltung zweier solcher Dialysatoren [54] scheinen damit im Versuch erfolversprechend vor allem zur Elimination der FLK bei nephrotoxischen Konzentrationen zur schnellen Reduktion. Inwieweit diese Anwendung auch im Alltag bei Dialysepatienten, die ebenfalls erhöhte FLK beider Fraktionen aufweisen, relevant sein kann, sollte im Verlauf geprüft werden. Ein Vorteil durch längere Dialysezeiten hat sich bezüglich der FLK nicht ergeben. Die FLK können zur Beurteilung der Elimination toxischer Mittelmoleküle durch die Dialyse beitragen, eine regelmäßige Anwendung wäre denkbar. Weiterhin unterscheiden sich Patienten mit Restausscheidung durch signifikant niedrigere FLK von anurischen Patienten. Zusammen mit anderen bereits akzeptierten Parametern (β_2 -Mikroglobulin) können die FLK zur Verlaufskontrolle und Überwachung der Restfunktion beitragen. Diese Anwendungen speziell für Dialysepatienten müssen unbedingt geprüft werden.

7.4.3. Weitere Anwendungen der FLK

Bis dato finden die FLK hauptsächlich Einsatz bei der Detektion von monoklonalen Gammopathien, malignen Erkrankungen, bei denen eine Zellreihe im Überschuss produziert wird. Dazu gehören das multiple Myelom (Plasmozytom), das Leichtketten-Myelom, Morbus Waldenström, Nicht-sekretorisches Myelom, monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), primär systemische Amyloidose und die Light Chain Deposition Disease (LCDD) [62]. Vor allem Patienten, bei denen bis dato kein quantitativer Nachweis von FLK in Urin und Serum möglich war, jedoch klinischer Verdacht besteht, profitieren von dieser diagnostischen Neuerung [1, 63], die zunächst als zusätzliche Diagnostik verwendet wurde [48] und aktuell Bestandteil der Leitlinien ist.

Eine weitere Einsatzmöglichkeit der FLK und vor allem des neuen Assays wird schon länger in der Neurologie geprüft: Patienten mit Multiple Sklerose (MS) weisen im Liquor erhöhte κ FLK auf [3], der Nachweis eines erhöhten FLK-Index zeigte sich am sensitivsten im Vergleich zur Bestimmung oligoklonaler Banden und des IgG Index [89]. Auch bei

7. *Diskussion*

der Diagnostik der lymphomatösen Meningitis als schwere Komplikation von malignen Lymphomen [47] hat sich der Nachweis eines auffälligen κ/λ -Quotienten in Serum und Liquor mit dem neuen Assay als hilfreich erwiesen.

8. Zusammenfassung

Vor einigen Jahren wurde ein Verfahren entwickelt, das die quantitative Bestimmung von Freien Leichtketten im Serum ermöglicht. Das eröffnet unzählige diagnostische Möglichkeiten, die sich momentan in Erforschung befinden. Aus Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Multiplen Myeloms ist der Nachweis der FLK im Serum z.B. nicht mehr wegzudenken und hat sich, diese Krankheitsentität betreffend, einen hohen Stellenwert erarbeitet.

In der hier vorliegenden Studie wurden die FLK auf eine breitere Anwendung in der Nephrologie bezüglich nierenfunktionseingeschränkten Personen und Relation zu anerkannten und im klinischen Alltag verwendeten sowie neu diskutierten Nierenparametern hin untersucht. Neben Patienten mit reduzierter Nierenfunktion wurden auch Dialysepatienten miteinbezogen: Eine Gegenüberstellung von Tag- und Nachtdialyse hinsichtlich Elimination von FLK sowie Untersuchung von Dialysepatienten mit und ohne Restausscheidung mit prognostischem Hintergrund sollen eine breitere Anwendung des neuen Verfahrens unterstützen.

Insgesamt nahmen 176 Personen an der Studie teil, die sich in verschiedene Untergruppen aufteilten. Bei gesunden Personen, Patienten mit Niereninsuffizienz verschiedener Grade und Dialysepatienten erfolgte die Messung von FLK im Serum als Immunoassay sowie weitere verschiedene Serumlaborparameter. Die erhobenen Werte wurden für die einzelnen Gruppen und Untergruppen korreliert, gegenübergestellt und graphisch dargestellt.

Es ergaben sich hochsignifikante Korrelationen der FLK mit den harnpflichtigen Substanzen Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure sowie Cystatin C mit $2p = 0,001$. Die Koeffizienten betrugen bei Kreatinin für κ $Rs = 0,67$ und $Rs = 0,70$ für λ . Für das als neuen Nierenparameter diskutierte Cystatin C fielen die Korrelationen deutlicher aus mit jeweils $Rs = 0,78$ für beide FLK. Bei der Unterteilung in Funktionsgruppen anhand von Kreatinin und Cystatin C zeigten sich signifikante Unterschiede in Bezug auf die Höhe

8. Zusammenfassung

der Leichtketten. Die hochsignifikante Korrelation von FLK mit Nierenparametern sowie deren steigende Konzentration im Rahmen zunehmender Niereninsuffizienz eröffnet neue Aspekte für die mögliche Anwendung der FLK als Screening- und Verlaufsparemeter bei eingeschränkter Nierenfunktion.

Auch bei Dialysepatienten zeigen sich mögliche Einsatzgebiete. Ebenso wie die Retentionsparemeter Kreatinin und Harnstoff liegen die Konzentrationen der FLK bei dieser Patientengruppe weit über dem Referenzbereich und gelten dabei als Urämietoxine, die diverse Krankheitsbilder bei Dialysepatienten begünstigen, z.B. Anämie, Arteriosklerose, chronische Inflammation durch Hemmung der unspezifischen Immunabwehr. Im Rahmen der Hämodialyse können diese signifikant mit $2p = 0,001$ für Tagdialyse und $2p = 0,003$ für Nachtdialyse mittels High-Flux-Polysulfonkapillaren reduziert werden. Der Referenzbereich wird dabei nicht erreicht. Ein Vorteil der Nachtdialyse gegenüber der Tagdialyse aufgrund längerer Dialysezeiten konnte nicht gezeigt werden. Jedoch profitieren Patienten mit einer Restausscheidung von über 500 ml pro Tag im Vergleich zu anurischen Patienten im Hinblick auf Mortalität und Morbidität. Sie weisen signifikant niedrigere Werte für FLK, Cystatin C und weitere Urämietoxine wie β_2 -Mikroglobulin und α_1 -Mikroglobulin auf. In einem Vergleich der vorliegenden Erkrankungen sowie Komplikationen im Verlauf schnitten anurische Patienten deutlich schlechter ab. Dies ist zum großen Teil auch auf die Vergesellschaftung kardiovaskulärer Ereignisse bei zunehmender Niereninsuffizienz zurückzuführen, die Erhaltung der Restausscheidung gewinnt wieder an Bedeutung.

Großangelegte Studien zur weiteren Beurteilung der Anwendung der Bestimmung von FLK sind notwendig, um den Nutzen und die prognostische Bedeutung der FLK zu unterstreichen und den Gebrauch des neuen Assays im klinischen Alltag und dessen Akzeptanz zu erleichtern.

Neben Einsatz in Diagnostik und Verlaufskontrolle von monoklonalen Gammopathien, Paremeter bei entzündlichen Erkrankungen in Serum und auch Liquor bei MS-Patienten stehen die FLK als mögliche Screening- und Verlaufsparemeter bei Niereninsuffizienz, Diabetes Typ 2 und Monitoring von Dialysepatienten zur weiteren Diskussion.

ANHANG

Tabellenverzeichnis

6.1. Korrelation der FLK mit Alter und Geschlecht	41
6.2. Korrelation FLK mit HbA1c	41
6.3. Korrelation der FLK mit Entzündungsparametern	42
6.4. Signifikante Korrelation der FLK mit harnpflichtigen Substanzen	42
6.5. Korrelation der FLK mit kleinmolekularen Proteinen	43
6.6. Signifikante Korrelation der FLK mit den GFR	44
6.7. Nierenfunktion und Serumkreatinin	46
6.8. Einteilung der Patienten nach Serumkreatinin	47
6.9. Gruppe 1: Kreatininwerte bis 1,29 mg/dl	47
6.10. Gruppe 2: Kreatininwerte von 1,3 bis 2,9 mg/dl	48
6.11. Gruppe 3: Kreatininwerte von 3,0 bis 5,9 mg/dl	48
6.12. Gruppe 4: Kreatininwerte ab 6,0 mg/dl	48
6.13. Vergleich der einzelnen Funktionsgruppen nach Kreatinin	50
6.14. Stadieneinteilung durch die GFR	50
6.15. Einteilung nach GFR: deskriptive Werte für GFR2	51
6.16. Einteilung nach GFR: Werte für Serumcystatin C	51
6.17. FLK für $GFR2 \geq 90$ ml/min	51
6.18. FLK für GFR2 von 60 bis 89 ml/min	52
6.19. FLK für GFR2 von 30 bis 59 ml/min	52
6.20. FLK für GFR2 von 16 bis 29 ml/min	52
6.21. FLK für $GFR2 < 15$ ml/min	53
6.22. Vergleich der einzelnen Funktionsgruppen nach GFR2	54
6.23. Diagnosen der nephrologischen Patienten	54
6.24. Patienten mit Diabetes mellitus	55
6.25. Patienten ohne Diabetes mellitus	56
6.26. Patienten mit Eigenniere	57

TABELLENVERZEICHNIS

6.27. Einzelnierenpatienten nach Nierentransplantation	57
6.28. Kappa und Lambda FLK der Patienten mit anderen Diagnosen	59
6.29. Korrelation der FLK bei Dialysepatienten	63
6.30. Tagdialyse: Signifikante Reduktion der Kappa FLK	65
6.31. Tagdialyse: Signifikante Reduktion der Lambda FLK	66
6.32. Tagdialyse: Quotient Kappa/Lambda vor und nach Dialyse	68
6.33. Tagdialyse: Signifikante Reduktion von Kreatinin	69
6.34. Tagdialyse: Signifikante Reduktion von Harnstoff	69
6.35. Tagdialyse: Signifikante Reduktion von Harnsäure	69
6.36. Tagdialyse: Signifikante Reduktion von Cystatin C	70
6.37. Tagdialyse: Signifikante Reduktion von β_2 -Mikroglobulin	71
6.38. Tagdialyse: Erhöhung von α_1 -Mikroglobulin	72
6.39. Tagdialyse: Retinol-bindendes Protein vor und nach Dialyse	74
6.40. Nachtdialyse: Signifikante Reduktion der Kappa FLK	76
6.41. Nachtdialyse: Signifikante Reduktion der Lambda FLK	77
6.42. Nachtdialyse: Quotient Kappa/Lambda vor und nach Dialyse	78
6.43. Nachtdialyse: Signifikante Reduktion von Kreatinin	79
6.44. Nachtdialyse: Signifikante Reduktion von Harnstoff	80
6.45. Nachtdialyse: Signifikante Reduktion von Harnsäure	80
6.46. Nachtdialyse: Signifikante Reduktion von Cystatin C	81
6.47. Nachtdialyse: Signifikante Reduktion von β_2 -Mikroglobulin	82
6.48. Nachtdialyse: Erhöhung von α_2 -Mikroglobulin	83
6.49. Nachtdialyse: Retinol-bindendes Protein vor und nach Dialyse	84
6.50. Signifikante Korrelation der Reduktion von harnpflichtigen Substanzen . .	87
6.51. Korrelation der Reduktion mit kleinmolekularen Proteinen	87
6.52. Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Kappa FLK	89
6.53. Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Lambda FLK	89
6.54. Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Kreatinin	90
6.55. Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Harnstoff	91
6.56. Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Harnsäure	91
6.57. Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Cystatin C	92
6.58. Vergleich Tag- und Nachtdialyse: β_2 -Mikroglobulin	92
6.59. Vergleich Tag- und Nachtdialyse: α_2 -Mikroglobulin	93
6.60. Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Retinol-bindendes Protein	94

TABELLENVERZEICHNIS

6.61. Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Phosphat	95
6.62. Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Calcium	96
6.63. Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Dialysemonate	97
6.64. Vergleich Patienten mit/ohne Restausscheidung: GFR durch Cystatin C	98
6.65. Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Alter	99
6.66. Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Kappa FLK	99
6.67. Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Lambda FLK	100
6.68. Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Kappa/Lambda	101
6.69. Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Kreatinin	102
6.70. Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Harnstoff	102
6.71. Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Cystatin C	103
6.72. Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: β_2 -Mikroglobulin	104
6.73. Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: α_1 -Mikroglobulin	105
6.74. Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Retinol-bindendes Protein	105
6.75. Urinbestimmungen Teil 1	106
6.76. Urinbestimmungen Teil 2	106
6.77. Urinbestimmungen Teil 3	107
6.78. Erkrankungen der Dialysepatienten	108
6.79. Komplikationen in Bezug auf die Restausscheidung	109
6.80. Altersstruktur der Patienten mit und ohne Restausscheidung	109

Abbildungsverzeichnis

2.1. Struktur der Immunglobuline ¹	12
2.2. Produktion der Freien Leichtketten ²	12
2.3. Stoffwechsel der Freien Leichtketten ³	13
2.4. Dialyseprinzip ⁴	24
6.1. Signifikante Korrelation der FLK mit CRP	42
6.2. Signifikante Korrelation der FLK mit der Kreatinin-Serumkonzentration . .	43
6.3. Signifikante Korrelation der FLK mit der Cystatin C-Serumkonzentration .	44
6.4. Signifikante Korrelation der FLK mit der GFR nach der MDRD-Formel . .	45
6.5. Signifikante Korrelation der FLK mit der GFR durch Cystatin C	45
6.6. Einteilung in Funktionsgruppen nach Serumkreatinin: Kappa FLK	49
6.7. Einteilung in Funktionsgruppen nach Serumkreatinin: Lambda FLK	49
6.8. Kappa FLK der Stadien nach GFR	53
6.9. Lambda FLK der Stadien nach GFR	53
6.10. Einzelnierenpatienten Kappa FLK	57
6.11. Einzelnierenpatienten Lambda FLK	58
6.12. Vergleich Kappa FLK von Patienten mit anderen und nephrologischen Dia- gnosen (a.D. = andere Diagnosen)	60
6.13. Vergleich Lambda FLK von Patienten mit anderen und nephrologischen Diagnosen (a.D. = andere Diagnosen)	60
6.14. Tagdialyse: Reduktion und Molekulargewicht	64
6.15. Boxplot Tagdialyse: Kappa FLK vor und nach Dialyse	65
6.16. Liniendiagramm Tagdialyse: Kappa FLK vor und nach Dialyse	66
6.17. Boxplot Tagdialyse: Lambda FLK vor und nach Dialyse	67
6.18. Liniendiagramm Tagdialyse: Lambda FLK vor und nach Dialyse	67
6.19. Boxplot Tagdialyse: Quotient Kappa/Lambda vor und nach Dialyse	68
6.20. Liniendiagramm Tagdialyse: Quotient Kappa/Lambda vor und nach Dialyse	68

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

6.21. Boxplot Tagdialyse: Cystatin C vor und nach Dialyse	70
6.22. Liniendiagramm Tagdialyse: Cystatin C vor und nach Dialyse	71
6.23. Boxplot Tagdialyse: β_2 -Mikroglobulin vor und nach Dialyse	71
6.24. Liniendiagramm Tagdialyse: β_2 -Mikroglobulin vor und nach Dialyse	72
6.25. Boxplot Tagdialyse: α_1 -Mikroglobulin vor und nach Dialyse	73
6.26. Liniendiagramm Tagdialyse: α_1 -Mikroglobulin vor und nach Dialyse	73
6.27. Boxplot Tagdialyse: Retinol-bindendes Protein vor und nach Dialyse	74
6.28. Liniendiagramm Tagdialyse: Retinol-bindendes Protein vor und nach Dialyse	74
6.29. Nachtdialyse: Reduktion und Molekulargewicht	75
6.30. Boxplot Nachtdialyse: Kappa FLK vor und nach Dialyse	76
6.31. Liniendiagramm Nachtdialyse: Kappa FLK vor und nach Dialyse	77
6.32. Boxplot Nachtdialyse: Lambda FLK vor und nach Dialyse	77
6.33. Liniendiagramm Nachtdialyse: Lambda FLK vor und nach Dialyse	78
6.34. Boxplot Nachtdialyse: Quotient Kappa/Lambda vor und nach Dialyse	78
6.35. Liniendiagramm Nachtdialyse: Quotient Kappa/Lambda vor und nach Dialyse	79
6.36. Boxplot Nachtdialyse: Cystatin C vor und nach Dialyse	81
6.37. Liniendiagramm Nachtdialyse: Cystatin C vor und nach Dialyse	81
6.38. Boxplot Nachtdialyse: β_2 -Mikroglobulin vor und nach Dialyse	82
6.39. Liniendiagramm Nachtdialyse: β_2 -Mikroglobulin vor und nach Dialyse	82
6.40. Boxplot Nachtdialyse: α_2 -Mikroglobulin vor und nach Dialyse	83
6.41. Liniendiagramm Nachtdialyse: α_1 -Mikroglobulin vor und nach Dialyse	84
6.42. Boxplot Nachtdialyse: Retinol-bindendes Protein vor und nach Dialyse	85
6.43. Liniendiagramm Nachtdialyse: Retinol-bindendes Protein vor und nach Dialyse	85
6.44. Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Reduktion der Kappa FLK	88
6.45. Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Reduktion der Lambda FLK	88
6.46. Boxplot Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Kappa FLK	89
6.47. Boxplot Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Lambda FLK	90
6.48. Boxplot Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Cystatin C	92
6.49. Boxplot Vergleich Tag- und Nachtdialyse: β_2 -Mikroglobulin	93
6.50. Boxplot Vergleich Tag- und Nachtdialyse: α_1 -Mikroglobulin	94
6.51. Boxplot Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Retinol-bindendes Protein	95
6.52. Boxplot Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Phosphat	96
6.53. Boxplot Vergleich Tag- und Nachtdialyse: Calcium	96

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

6.54. Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Dialysemonate	98
6.55. Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: GFR durch Cystatin C .	98
6.56. Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Kappa FLK	100
6.57. Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Lambda FLK	100
6.58. Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Kappa/Lambda	101
6.59. Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Kreatinin	102
6.60. Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Harnstoff	103
6.61. Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Cystatin C	104
6.62. Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: β_2 -Mikroglobulin	104
6.63. Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: α_1 -Mikroglobulin	105
6.64. Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Retinol-bindendes Protein	106
6.65. Vergleich Patienten mit/ ohne Restausscheidung: Verstorbene nach 6 Jah- ren, signifikanter Unterschied	109

Literaturverzeichnis

(eigene Publikationen sind nicht berücksichtigt, siehe dazu S. 147)

- [1] ABRAHAM RS, KATZMANN JA, CLARK RJ, BRADWELL AR ET AL. (2003): *Quantitative analysis of serum free light chains. A new marker for the diagnostic evaluation of primary systemic amyloidosis.*
Am J Clin Pathol 119(2): 274-278
- [2] AHMAD S, BABB AL, MILUTINOVIC J ET AL. (1979): *Effect of residual renal function on minimum dialysis requirements.*
Proc Eur Dial Transplant Assoc 16: 107-114
- [3] ARNETH B, BIRKLEIN F (2009): *High sensitivity of free lambda and free kappa light chains for detection of intrathecal immunoglobulin synthesis in cerebrospinal fluid.*
Acta Neurol Scand 119(1): 39-44
- [4] BALIK M, JABOR A, WALDAUF P, KOLAR M ET AL. (2005): *Cystatin C as a Marker of Residual Renal Function during Continuous Hemodiafiltration.*
Kidney Blood Press Res 28: 14-19
- [5] BERGGARD T, THELIN N, FALKENBERG C, ENGHILD JJ ET AL. (1996): *Prothrombin, albumin and immunoglobulin A form covalent complexes with alpha-1-microglobulin in human plasma.*
Eur J Biochem 245(3): 676-683
- [6] BONVENTRE JV (2007): *Diagnosis of acute kidney injury: from classic parameters to new biomarkers.*
Contrib Nephrol 156: 213-219
- [7] BOURE T, VANHOLDER R (2004): *Biochemical and clinical evidence for uremic toxicity.*
Artif Organs 28(3): 248-253

LITERATURVERZEICHNIS

- [8] BRADWELL AR, CARR-SMITH HD, MEAD GP, TANG LX ET AL. (2001): *Highly sensitive, automated immunoassays for immunoglobulin free light chains in serum and urine.*
Clin Chem 47: 673-680
- [9] BRADWELL AR , CARR-SMITH HD, MEAD GP, DRAYSON MT (2002): *Serum free light chain immunoassays and their clinical application.*
Clinical and Applied Immunology Reviews 3: 17-33
- [10] BRADWELL AR, CARR-SMITH HD, MEAD GP, HARVEY TC ET AL. (2003): *Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma.*
Lancet 361: 489-491
- [11] BRADWELL AR (2004): *Serum Free Light Chain Analysis.*
The Binding Site Ltd. Fourth Edition
- [12] BRADWELL AR (2008): *Serum Free Light Chain Analysis.*
The Binding Site Ltd. Fifth Edition
- [13] BRADWELL AR (2005): *Serum free light chain measurements move to center stage.*
Clin Chem 51(5): 805-807
- [14] BRAGG-GRESHAM JL, FISSELL RB, MASON NA ET AL. (2007): *Diuretic use, residual renal function, and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS).*
Am J Kidney Dis 49(3): 426-431
- [15] BROWN PH, KALRA PA, TURNEY JH, COOPER EH (1988): *Serum low-molecularweight proteins in haemodialysis patients: effect of residual renal function.*
Nephrol Dial Transplant 3(2): 169-173
- [16] CANAUD B, CHENINE L, HENRIET D ET AL. (2006): *Residual renal function and dialysis modality: is it really beneficial to preserve residual renal function in dialysis patients?*
Nephrology (Carlton) 11(4): 292-296
- [17] CHANDNA SM, FARRINGTON K (2004): *Residual renal function: considerations on its importance and preservation in dialysis patients.*
Semin Dial 17(3): 196-201

LITERATURVERZEICHNIS

- [18] CHARRA B, CHAZOT C, JEAN G ET AL. (2003): *Long 3 x 8 hr dialysis: a three-decade summary.*
J Nephrol 16 Suppl 7: 64-69
- [19] CHAUVEAU P, NGUYEN H, COMBE C ET AL. (2005): *Dialyzer membrane permeability and survival in hemodialysis patients.*
Am J Kidney Dis 45(3): 565-571
- [20] CHEUNG AK, ROCCO MV, YAN G ET AL. (2006): *Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study.*
J Am Soc Nephrol 17(2): 546-555
- [21] CHEUNG AK, GREENE T, LEYPOLDT JK ET AL. (2008): *Association between serum 2-microglobulin level and infectious mortality in hemodialysis patients.*
Clin J Am Soc Nephrol 3(1): 69-77
- [22] CHEW JS, SALEEM M, FLORKOWSKI CM, GEORGE PM (2008): *Cystatin C-a paradigm of evidence based laboratory medicine.*
Clin Biochem Rev 29(2): 47-62
- [23] CHIURCHIU C, GARCES N, GARAY G, HOLTZ R ET AL. (2007): *Usefulness of equations based on serum cystatin C concentration in the study of renal function.*
Medicina (B Aires) 67(2): 136-142
- [24] COCKROFT DW, GAULT MH (1976): *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.*
Nephron 16(1): 31-41
- [25] COHEN G, HAAG-WEBER M, HÖRL WH (1997): *Immune dysfunction in uremia.*
Kidney Int Suppl 62: 79-82
- [26] COHEN G, RUDNICKI M, SCHMALDIENST S, HÖRL WH (2002): *Effect of dialysis on serum/plasma levels of free immunoglobulin light chains in end-stage renal disease patients.*
Nephrol Dial Transplant 17(5): 879-883
- [27] COHEN G (2003): *Immunoglobulin light chains in uremia.*
Kidney Int Suppl 84: 15-18

LITERATURVERZEICHNIS

- [28] COLL E, BOTEY A, ALVAREZ L, POCH E ET AL. (2000): *Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment.*
Am J Kidney Dis 36(1): 29-34
- [29] DEO R, FYR CL, FRIED LF, NEWMAN AB ET AL. (2008): *Kidney dysfunction and fatal cardiovascular disease—an association independent of atherosclerotic events: results from the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study.*
Am Heart J 155(1): 62-68
- [30] DONADIO C, LUCCHESI A, ARDINI M, GIORDANI R (2001): *Cystatin C, beta 2-microglobulin, and retinol-binding protein as indicators of glomerular filtration rate: comparison with plasma creatinine.*
J Pharm Biomed Anal 24(5-6): 835-842
- [31] EPSTEIN M (1996): *Aging and the kidney.*
J Am Soc Nephrol 7: 1106-1122
- [32] FEHRMAN-EKHOLM I, SEEBERGER A, BJORK J, STERNER G (2009): *Serum cystatin C: A useful marker of kidney function in very old people.*
Scand J Clin Lab Invest 10: 1-6
- [33] FILLER G, BÖKENKAMP A, HOFMANN W, LE BRICON T ET AL. (2005): *Cystatin C as a marker of GFR—history, indications, and future research.*
Clin Biochem 38(1): 1-8
- [34] FILLER G, FOSTER J, ACKER A, LEPAGE N ET AL. (2005): *The Cockcroft-Gault formula should not be used in children.*
Kidney Int 67(6): 2321-2324
- [35] FREI U, SCHÖBER-HALSTENBERG HJ (2007): *Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007*
QuaSi-Niere Jahresbericht 2006/2007 des Bundesverband Niere e.V., Berlin, Deutschland
- [36] GALLI F (2007): *Protein damage and inflammation in uraemia and dialysis patients.*
Nephrol Dial Transplant 22 Suppl 5: v20-36

LITERATURVERZEICHNIS

- [37] GEIGER H, JONAS D, LENZ T, KRAMER W (2003): *Nierenerkrankungen. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie*
Schattauer GmbH, Stuttgart
- [38] GO AS, CHERTOW GM, FAN D, MCCULLOCH CE, HSU C (2004): *Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization.*
N Engl J Med 351: 1296-1305
- [39] GOOLSBY MJ (2002): *National Kidney Foundation Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.*
J Am Acad Nurse Pract 14(6): 238-242
- [40] GRAVES JW (2008): *Diagnosis and management of chronic kidney disease.*
Mayo Clin Proc 83(9) :1064-1069
- [41] HAAG-WEBER M (2008): *The impact of residual renal function on survival.*
Nephrol Dial Transplant 23(7):2123-2126
- [42] HARTMANN J, FRICKE H, SCHIFFL H (1997): *Biocompatible membranes preserve residual renal function in patients undergoing regular hemodialysis.*
Am J Kidney Dis 30(3): 366-673
- [43] HEILMAN RL MAZUR MJ (2005): *Cystatin C as a more sensitive indicator of diminished glomerular filtration rate.*
Liver Transpl 11(3): 264-266
- [44] HERGET-ROSENTHAL S, PIETRUCK F, VOLBRACHT L, PHILIPP T ET AL. (2005): *Serum cystatin C- a superiour marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninephrectomy in kidney donors compared to creatinine.*
Clin Nephrol 64(1): 41-46 (
- [45] HERGET-ROSENTHAL S, BÖKENKAMP A, HOFMANN W (2007): *How to estimate GFR- serum creatinine, serum cystatin C or equations?*
Clin Biochem 40(3-4): 153-161
- [46] HEROLD G (2005): *Innere Medizin*
Gerd Herold, Köln
- [47] HILDEBRANDT B, MÜLLER C, PEZZUTTO A ET AL. (2007): *Assessment of free light chains in the cerebrospinal fluid of patients with lymphomatous meningitis - a*

LITERATURVERZEICHNIS

pilot study.

BMC Cancer 7: 185

- [48] HILL PG, FORSYTH JM, RAI B, MAYNE S (2006): *Serum free light chains: an alternative to the urine Bence Jones proteins screening test for monoclonal gammopathy.*
Clin Chem 52(9): 1743-1748
- [49] HOEK FJ, KEMPERMAN FAW, KREDIET RT (2003): *A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate.*
Nephrol Dial Transplant 18: 2024-2031
- [50] HOJS R, BEVC S, ANTOLINC B, GORENJAC M (2004): *Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in the elderly.*
AACC 1999
- [51] HOJS R, BEVC S, EKART R, GORENJAC M ET AL. (2006): *Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function.*
Nephrol Dial Transplant 21(7): 1855-1862
- [52] HÖRL WH (1998): *Genesis of the uraemic syndrome: role of uraemic toxins.*
Wien Klin Wochenschr 110(15): 511-520
- [53] HOTTA O, YUSA N, MUKAIYAMA I, TAGUMA Y (1999): *Usefulness of serum cystatin-C as a marker of the renal function: a comparative evaluation with beta 2-microglobulin, alpha 1-microglobulin and creatinine.*
Nippon Jinzo Gakkai Shi 41(8): 797-803
- [54] HUTCHISON CA, COCKWELL P, REID S, CHANDLER K ET AL. (2007): *Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies.*
J Am Soc Nephrol 18(3): 886-895
- [55] HUTCHISON CA, HARDING S, MEAD G ET AL. (2008): *Serum free-light chain removal by high cutoff hemodialysis: optimizing removal and supportive care.*
Artif Organs 32(12): 910-917

LITERATURVERZEICHNIS

- [56] HUTCHISON CA, HARDING S, HEWINS P ET AL. (2008): *Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease.*
Clin J Am Soc Nephrol 3(6): 1684-1690
- [57] HUTCHISON CA, COCKWELL P, HARDING S ET AL. (2008): *Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with type II diabetes: an early marker of diabetic kidney disease?*
Expert Opin Ther Targets 12(6): 667-676
- [58] IX JH, SHLIPAK MG, CHERTOW GM, WHOOLEY MA (2007): *Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study.*
Circulation 115(2): 173-179
- [59] JONES HB (1847): *Papers on chemical pathology, lecture III.*
Lancet 2: 88-92
- [60] JOVANOVIĆ D, KRSTIVOJEVIĆ P, OBRADOVIĆ I, DJURDJEVIĆ V ET AL. (2003): *Cystatin C as a measure of glomerular filtration in patients with kidney transplants.*
Srp Arh Celok Lek 131(5-6): 211-214
- [61] KABANDA A, JADOUL M, POCHET JM, LAUWERYS R ET AL. (1994): *Determinants of the serum concentrations of low molecular weight proteins in patients on maintenance hemodialysis.*
Kidney Int 45(6): 1689-1696
- [62] KATZMANN JA, RAYNELL JC, ROSHINI SA, BRYANT S ET AL. (2002): *Serum Reference Intervals and Diagnostic Ranges for Free κ and Free λ Immunoglobulin Light Chains: Relative Sensitivity for Detection of Monoclonal Light Chains.*
Clin Chem 48(9): 1437-1444
- [63] KATZMANN JA, ABRAHAM RS, DISPENZIERI A, LUST JA ET AL. (2005): *Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice.*
Clin Chem 51(5): 878-881
- [64] KATZMANN JA (2006): *Serum free light chain specificity and sensitivity: a reality check.*
Clin Chem 52(9): 1638-1639

LITERATURVERZEICHNIS

- [65] KEITH DS, NICHOLS GA, GULLION CM, BROWN JB ET AL. (2004): *Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization.*
Arch Intern Med 164(6): 659-663
- [66] KEREN DF (1999): *Procedures for the evaluation of monoclonal immunoglobulins.*
Arch Pathol Lab Med 123: 126-132
- [67] KLEEBOERG L, MORGERA S, JAKOB C ET AL. (2009): *Novel renal replacement strategies for the elimination of serum free light chains in patients with kappa light chain nephropathy.*
Eur J Med Res 14(2): 47-54.
- [68] KUNO T, MATSUMOTO K (2004): *Clinical benefit of preserving residual renal function in patients after initiation of dialysis.*
Blood Purif 22 Suppl 2: 67-71
- [69] KYRTSONIS MC, MALTEZAS D, TZENOU T ET AL. (2009): *Staging systems and prognostic factors as a guide to therapeutic decisions in multiple myeloma.*
Semin Hematol. 46(2): 110-117
- [70] LANG SM, BERGNER A, TÖPFER M ET AL. (2001): *Preservation of residual renal function in dialysis patients: effects of dialysis-technique-related factors.*
Perit Dial Int 21(1): 52-57
- [71] LANG R, SCHMIEDER RE (2005): *Neues zur Bestimmung der Nierenfunktion.*
Management Hypertonie Journal by Fax: 5. Jahrgang, Nr.4
- [72] LARSSON A, MALM J, HANSSON LO (2004): *Calculation of glomerular filtration rate expressed in ml/min from plasma cystatin C values in mg/l.*
Scan J Clin Lab Invest 64(1): 25-30
- [73] LARSSON A, HELMERSSON J, HANSSON LO, BASU S (2005): *Increased serum cystatin C is associated with increased mortality in elderly men.*
Scan J Clin Lab Invest 65(4) : 301-305
- [74] LATERZA OF, PRICE CP, SCOTT MG (2002): *Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate?*
Clin Chem 48(5): 699-707

LITERATURVERZEICHNIS

- [75] LEVEY AS, BOSCH JP, LEWIS JB, GREENE T ET AL. (1999): *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group.*
Ann Intern Med 130(6): 461-470
- [76] LEVEY AS, CORESH J, BALK E, KAUSZ AT ET AL. (2003): *National Kidney Foundation Practice Guide for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification.*
Ann Intern Med 139(2): 137-147
- [77] LEVIN A (2005): *Cystatin C, serum creatinine, and estimates of kidney function: searching for better measures of kidney function and cardiovascular risk .*
Ann Intern Med 142(7): 586-588
- [78] LOCATELLI F, MARTIN-MALO A, HANNEDOUCHE T ET AL. (2009): *Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients.*
J Am Soc Nephrol 20(3): 462-464
- [79] MADERO M, SARNAK MJ, STEVENS LA (2006): *Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate.*
Curr Opin Nephrol Hypertens 15(6): 610-616
- [80] MADUELL F, SANCHEZ-CANEL JJ, BLASCO JA, NAVARRO V ET AL. (2006): *Middle molecules removal. Beyond beta-2-microglobulin.*
Nefrologia 26(4): 469-475
- [81] MAILLARD N, MARIAT C, BONNEAU C, MEHDI M ET AL. (2008): *Cystatin C-based Equations in Renal Transplantation: Moving Toward a Better Glomerular Filtration Rate Prediction?*
Transplantation 85(12): 1855-1858
- [82] MCCARTHY JT, JENSON BM, SQUILLACE DP ET AL. (1997): *Improved preservation of residual renal function in chronic hemodialysis patients using polysulfone dialyzers.*
Am J Kidney Dis 29(4): 576-583
- [83] MCKANE W, CHANDNA SM, TATTERSALL JE ET AL. (2002): *Identical decline of residual renal function in high-flux biocompatible hemodialysis and CAPD.*
Kidney Int 61(1): 256-265

LITERATURVERZEICHNIS

- [84] McLEAN BN, RUDGE P, THOMPSON EJ (1989): *Cyclosporin A curtails the progression of free light chain synthesis in the CSF of patients with multiple sclerosis.*
J Neurol Neurosurg Psychiatry 52(4): 529-531
- [85] PLEBANI M, DALL'AMICO R, MUSSAP M, MONTINI G ET AL. (1998): *Is serum cystatin C a sensitive marker of glomerular filtration rate (GFR)? A preliminary study on renal transplant patients.*
Ren Fail 20(2): 303-309
- [86] PÖGE U, GERHARDT T, STOFFEL-WAGNER B ET AL. (2006): *Cystatin C-based calculation of glomerular filtration rate in kidney transplant recipients.*
Kidney Int 70(1): 204-210
- [87] PÖGE U, GERHARDT TM, STOFFEL-WAGNER B ET AL. (2008): *Beta-trace protein-based equations for calculation of GFR in renal transplant recipients.*
Am J Transplant 8(3): 608-615
- [88] PRATT G (2008): *The evolving use of serum free light chain assays in haematology.*
Br J Haematol 141(4): 413-422.
- [89] PRESSLAUER S, MILOSAVLJEVIC D, BRÜCKE T ET AL. (2008): *Elevated levels of kappa free light chains in CSF support the diagnosis of multiple sclerosis.*
J Neurol 55(10): 1508-1514
- [90] PUCCI L, TRISCORNIA S, LUCCHESI D, FOTINO C ET AL. (2007): *Cystatin C and Estimates of Renal Function: Searching for a Better Measure of Kidney Function in Diabetic Patients.*
Clin Chem 53: 480-488
- [91] RAJ DS, CHARRA B, PIERRATOS A ET AL. (1999): *In search of ideal hemodialysis: is prolonged frequent dialysis the answer?*
Am J Kidney Dis 34(4): 597-610
- [92] RANDERS E, KRISTENSEN JH, ERLANDSEN EJ, DANIELSEN H (1998): *Serum cystatin C as a marker of the renal function.*
Scand J Clin Lab Invest 58(7): 585-592
- [93] RANDERS E, ERLANDSEN EJ, PEDERSEN OL, HASLING C ET AL. (2000): *Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal*

LITERATURVERZEICHNIS

to moderately impaired kidney function.

Clin Nephrol 54(3): 203-209

- [94] REID SD COCKWELL P, HEWINS P MILLARD JL ET AL. (2005): *Hemodialysis removes free light chains from serum.*
AACC Orlando, Florida (Clin Chem 2005, 51, No. 6 supplement, D-12, pA62)
- [95] RULE AD, BERGSTRALH EJ, SLEZAK JM, BERGERT J ET AL. (2006): *Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations.*
Kidney Int 69(2): 399-405
- [96] RUTKOWSKI P (2006): *Clinical and metabolic consequences of uremic toxicity.*
Przegl Lek 63(4): 209-217
- [97] SARNAK MJ, KATZ R, STEHMAN-BREEN CO, FRIED LF ET AL. (2005): *Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults.*
Ann Intern Med 142(7): 497-505
- [98] SCHIFFL H (2007): *Residual renal function should be preserved in haemodialysis patients.*
Nephrology (Carlton) 12(4): 422; author reply 422-423
- [99] SCHIFFLRIN EL, LIPMAN ML, MANN JF (2007): *Chronic kidney disease: effects on cardiovascular system.*
Circulation 116(1): 85-97
- [100] SCHUCK O, TEPLAN V, JABOR A, STOLLOVA M ET AL. (2003): *Glomerular filtration rate estimation in patients with advanced chronic renal insufficiency based on serum cystatin C levels.*
Nephron Clin Pract 93(4): 146-151
- [101] SIT D, KADIROGLU AK, KAYABASI H ET AL. (2008): *The Evaluation Incidence and Risk Factors of Mortality among Patients with End Stage Renal Disease in Southeast Turkey.*
Ren Fail 30(1): 37-44
- [102] SHEMIN D, BOSTOM AG, LALIBERTY P ET AL. (2001): *Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients.*
Am J Kidney Dis 38(1): 85-90

LITERATURVERZEICHNIS

- [103] SHLIPAK MG, SARNAK MJ, KATZ R, FRIED LF ET AL. (2005): *Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons.*
N Engl J Med 352(20): 2049-2060
- [104] SHLIPAK MG, KATZ R, SARNAK MJ, FRIED LF ET AL. (2006): *Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease.*
Ann Intern Med 145(4): 237-246
- [105] SUDA T, HIROSHIGE K, OHTA T ET AL. (2000): *The contribution of residual renal function to overall nutritional status in chronic haemodialysis patients.*
Nephrol Dial Transplant 15(3): 396-401
- [106] TAMBA K, KUSANO E, ANDO Y, ASANO Y (2001): *Prospective evaluation of renal function by serum cystatin-C: comparison with three other parameters of glomerular filtration rate.*
Nippon Jinzo Gakkai Shi 43(8): 646-650
- [107] TATE JR, GILL D, COBCROFT R, HICKMAN PE (2003): *Practical considerations for the measurement of free light chains in serum.*
Clin Chem 49(8): 1252-1257
- [108] TATTERSALL J (2007): *Clearance of beta-2-microglobulin and middle molecules in haemodiafiltration.*
Contrib Nephrol 158: 201-209
- [109] TERMORSHUIZEN F, DEKKER FW, VAN MANEN JG ET AL. (2004): *Relative contribution of residual renal function and different measures of adequacy to survival in hemodialysis patients: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2.*
J Am Soc Nephrol 15(4): 1061-1070
- [110] THOMAS L (2005): *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik.*
TH-Books-Verlags-Gesellschaft
- [111] THIEME (1999): *Thiemes Innere Medizin.*
Georg Thieme Verlag, Stuttgart

LITERATURVERZEICHNIS

- [112] THIO M, BLOKHUIS BR, NIJKAMP FP, REDEGELD FA (2008): *Free immunoglobulin light chains: a novel target in the therapy of inflammatory diseases.*
Trends Pharmacol Sci 29(4): 170-174
- [113] TIAN S, KUSANO E, OHARA T, Tabei K ET AL. (1997): *Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases.*
Clin Nephrol 48(2): 104-108
- [114] TIDMAN M, SJOESTROEM P, JONES I (2008): *A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two.*
Nephrol Dial Transplant 23(1): 154-160
- [115] TONELLI M, WIEBE N, CULLETON B, HOUSE A ET AL. (2006): *Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review.*
J Am Soc Nephrol 17(7): 2034-2047
- [116] UZUN H, OZMEN KELES M, ATAMAN R, AYDIN S ET AL. (2005): *Serum cystatin C level as a potentially good marker for impaired kidney function.*
Clin Biochem 38(9): 792-798
- [117] VAN DER HEIJDEN M, KRANEVELD A, REDEGELD F. (2005): *Free immunoglobulin light chains as target in the treatment of chronic inflammatory diseases.*
Eur J Pharmacol (1-3): 319-326
- [118] VANHOLDER R, GLORIEUX G, LAMEIRE N (2003): *Uraemic toxins and cardiovascular disease.*
Nephrol Dial Transplant 18(3): 463-466
- [119] VANHOLDER R, DE SMET R, GLORIEUX G, ARGILES A ET AL. (2003): *Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability.*
Kidney Int 63(5): 1934-1943
- [120] VANHOLDER R, SMET RD, GLORIEUX G, DHONDT A (2003): *Survival of hemodialysis patients and uremic toxin removal.*
Artif Organs 27(3): 218-223
- [121] VANHOLDER R, GLORIEUX G, DE SMET R, LAMEIRE N (2003): *New insights in uremic toxins.*
Kidney Int Suppl (84): 6-10

LITERATURVERZEICHNIS

- [122] WANG AY, WANG M, WOO J ET AL. (2002): *A novel association between residual renal function and left ventricular hypertrophy in peritoneal dialysis patients.*
Kidney Int 62(2): 639-647
- [123] WANG AY, LAI KN (2006): *The importance of residual renal function in dialysis patients.*
Kidney Int 69(10): 1726-1732
- [124] WEINER DE, TABATABAI S, TIGHIOUART H, ELSAYED E ET AL. (2006): *Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: exploring the interaction between CKD and cardiovascular disease.*
Am J Kidney Dis 48(3): 392-401
- [125] WESTHUYZEN J (2006): *Cystatin C: a promising marker and predictor of impaired renal function.*
Ann Clin Lab Sci 36(4): 387-394
- [126] WINCHESTER JF, AUDIA PF (2006): *Extracorporeal strategies for the removal of middle molecules.*
Semin Dial 19(2): 110-114
- [127] WHITE C, AKBARI A, HUSSAIN N, DINH L ET AL. (2005): *Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin C-based methods.*
J Am Soc Nephrol 16(12): 3763-3770
- [128] WOODS HF, NANDAKUMAR M (2000): *Improved outcome for haemodialysis patients treated with high-flux membranes.*
Nephrol Dial Transplant 15 Suppl 1: 36-42
- [129] YANG YA, PENG CH, LIN CK, WANG CP ET AL. (2007): *Use of serum cystatin C to detect early decline of glomerular filtration rate in type 2 diabetes.*
Intern Med 46(12): 801-806
- [130] YASHIRO M, KAMATA T, SEGAWA H ET AL. (2009): *Comparisons of cystatin C with creatinine for evaluation of renal function in chronic kidney disease.*
Clin Exp Nephrol

LITERATURVERZEICHNIS

- [131] YAVUZ A, TETTA C, ERSOY FF ET AL. (2005): *Uremic toxins: a new focus on an old subject.*
Semin Dial 18(3): 203-211
- [132] ZAHRAN A, EL-HUSSEINI A, SHOKER A (2007): *Can cystatin C replace creatinine to estimate glomerular filtration rate? A literature review.*
Am J Nephrol 27(2): 197-205

A. Eigene Publikationen zur Thematik

HAMMER F, ROLINSKI B, SCHERBERICH JE (2005): *Impact of chronic renal failure on serum concentrations of free polyclonal immunoglobulin light-chains (abstract)*.

Nephro-news. P.05.10, p66

SCHERBERICH JE, HAMMER F, ROLINSKI B (2006): *Impact of chronic renal failure and hemodialysis on serum free polyclonal immunoglobulin Kappa/lambda light chains (abstract)*.

Nephrol Dialy Transplant 21 (Suppl.4)iv22 (SP021)

ROLINSKI B, HAMMER F, SCHERBERICH JE (2006): *Clearance of kappa and lambda free light chains during hemodialysis (abstract)*.

Jahrestagung DGKL 1.-4.10.2006, abstr. P117, Mannheim

ROLINSKI B, HAMMER F, SCHERBERICH JE (2006): *Serum concentrations of kappa and lambda free light chains in chronic renal failure*

Jahrestagung DGKL 1.-4.10.2006, abstr. P118, Mannheim

HAMMER F, ROLINSKI B, SCHERBERICH JE (2007): *Impact of residual diuresis on serum free-immunoglobulin L-chains and other peptides in haemodialysis patients (abstract)*.

Jahreskongress für Nephrologie 2007

B. GONDON, C.A. HUTCHISON, F. HAMMER, J.E. SCHERBERICH (2011): *Measurement of polyclonal free light chain levels in a chronic dialysis population: a therapeutic target?*

ERA-EDTA Congress Prague 23.-26.06.2011, abstr. F358

J.E. SCHERBERICH, F. HAMMER (2011): *Polyklonale freie Immunglobulin-Leichtketten als Risikoindikatoren - ihre Beziehung zur progredienten Niereninsuffizienz und kardiovaskulären Morbidität bei Dialysepatienten*

Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2011, 40(11); 500-501

B. Referenzwerttabelle

Da sich die ermittelten Parameter von Labor zu Labor oft, meistens nur minimal, unterscheiden, werden hier die für diese Arbeit gültigen Referenzbereiche aufgelistet.

1. Serumparameter:

Freie Leichtketten κ	3,3-19,4	mg/l
Freie Leichtketten λ	5,7-26,3	mg/l
Quotient κ/λ	0,26-1,65	
Cystatin C	0,6-1,2	mg/l
Kreatinin	0,7-1,2	mg/dl
Harnstoff	20-50	mg/dl
Harnsäure	3,0-7,6	mg/dl
Albumin	3,5-5,2	g/dl
IgG	700-1600	mg/dl
CRP	<5,0	mg/l
Phosphat	0,84-1,45	mmol/l
Calcium	2,1-2,6	mmol/l
Leukozyten	4,0-10,0	$10^3/\text{nl}$
Hämatokrit	43,0-49,0	%
HbA1c	4,4-6,1	%
α_1 -Mikroglobulin	20-42	mg/l
β_2 -Mikroglobulin	0,8-2,4	mg/l
RBP	3,0-8,0	mg/dl

B. Referenzwerttabelle

2. Urinparameter:

Freie Leichtketten κ	1,4-24,2	mg/l
Freie Leichtketten λ	0,2-6,6	mg/l
Quotient κ/λ	2,04-10,37	
Cystatin C	0,00-0,96	mg/l
α_1 -Mikroglobulin	-	mg/l
Kreatinin	-	g/l
Gesamteiweiß	<100	mg/g Kreatinin
α_2 -Makroglobulin	<10	mg/g Kreatinin
IgG	<10	mg/g Kreatinin
Albumin	<20	mg/g Kreatinin
α_1 -Mikroglobulin	<14	mg/g Kreatinin
NAG	<5	U/g Kreatinin

C. Abkürzungsverzeichnis

Kontinuierliche ambulante Bauchfelldialyse (CAPD)	Continous ambulatory peritoneal dialysis
CRP	C-reaktives Protein
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GFR1	glomeruläre Filtrationsrate nach der MDRD-Formel
GFR2	glomeruläre Filtrationsrate durch Cystatin C
GN	Glomerulonephritis
HD	Hämodialyse
Ig	Immunglobulin
i.S.	im Serum
FLK	Freie Leichtketten
kDA	Kilo Dalton
KHK	koronare Herzerkrankung
Leichtketten-Ablagerungs- Krankheit (LCCD)	light chain deposition disease
NAG	N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
MDRD	Modification of Diet Renal Disease
MS	Multiple Sklerose
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PD	Peritonealdialyse
RID	Radiale Immundiffusion
Residuale Nierenfunktion(RRF)	Residual renal function
RBP	Retinol-bindendes Protein
Rs	Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman

C. Abkürzungsverzeichnis

SDS-PAGE	sodium dodecylsulfate polyacrylamide gel electrophoresis (Natriumdodecylsulfat-Polyacrylamidgelelektrophorese)
TRIS	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan
z.B.	zum Beispiel

D. Danksagung

Herrn Professor Dr. med. J.E. Scherberich danke ich für die Bereitsstellung des Themas, die Hilfestellung bei der Durchführung der Arbeit und für die herausragende Betreuung.

Herrn Dr. med. Boris Rolinski von der klinischen Chemie und besonders Frau Hamann danke ich für die Beratung bei allen chemisch-analytischen Fragen, für die Koordination der chemischen Diagnostik und die Durchführung der Laborbestimmungen.

Mein Dank gilt außerdem den Mitarbeitern des Klinikum Harlaching, die mir zur Seite gestanden haben sowie der Dialyseabteilung und allen Probanden, die durch ihre Teilnahme diese Studie erst ermöglicht haben.

Meinem Freund Norbert Drexler ganz besonderen Dank für seine Schützenhilfe in allen Phasen, die man während der Ausarbeitung einer wissenschaftlichen Arbeit durchläuft und auch seinem Bruder Thomas Drexler, der mich durch sein Korrekturlesen sehr entlastet hat.

Außerdem möchte ich mich noch recht herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Fertigstellung meiner Dissertation unterstützt haben und hier nicht genannt wurden.